

## **INFORMATION TO USERS**

**This manuscript has been reproduced from the microfilm master. UMI films the text directly from the original or copy submitted. Thus, some thesis and dissertation copies are in typewriter face, while others may be from any type of computer printer.**

**The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted. Broken or indistinct print, colored or poor quality illustrations and photographs, print bleedthrough, substandard margins, and improper alignment can adversely affect reproduction.**

**In the unlikely event that the author did not send UMI a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if unauthorized copyright material had to be removed, a note will indicate the deletion.**

**Oversize materials (e.g., maps, drawings, charts) are reproduced by sectioning the original, beginning at the upper left-hand corner and continuing from left to right in equal sections with small overlaps.**

**ProQuest Information and Learning  
300 North Zeeb Road, Ann Arbor, MI 48106-1346 USA  
800-521-0600**

**UMI<sup>®</sup>**

Université de Sherbrooke

**Les effets d'un programme de traitement multifactoriel intensif  
chez des patients avec diabète de type 2 mal contrôlé.**

par

**Julie Ménard**

Département de médecine, service d'endocrinologie

Thèse présentée à la Faculté de médecine

en vue de l'obtention du grade

Philosophiae Doctor (Ph.D.)

dans le cadre du programme de sciences cliniques

Décembre 2001



**National Library  
of Canada**

**Acquisitions and  
Bibliographic Services**

**395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada**

**Bibliothèque nationale  
du Canada**

**Acquisitions et  
services bibliographiques**

**395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada**

*Your file    Votre référence*

*Our file    Notre référence*

**The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.**

**The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.**

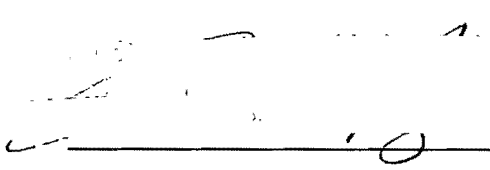
**L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.**

**L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.**

0-612-74260-1

**Canada**

Permission accordée par les co-auteurs  
des articles pour microfilmer la thèse.



---


Hélène Payette, PhD.

---

Jean-Patrice Baillargeon, MD, FRCPC


---

Pierre Maheux, MD, FRCPC



---

Serge Lepage, MD, FRCPC



---

Daniel Tessier, MD, FRCPC



---

Jean-Luc Ardilouze, MD, MSc.



*À Cynthia, Jean-Sébastien, Marie-Chanelle,  
Marie-Ève, Ann Sophie, Amélie et Sabrina*

Université de Sherbrooke

Cette thèse intitulée :

**Les effets d'un programme de traitement multifactoriel intensif  
chez des patients avec diabète de type 2 mal contrôlé.**

présentée par  
Julie Ménard

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Gina Bravo, Ph.D. (présidente du jury)  
Directrice des programmes des sciences cliniques, Université de Sherbrooke

Hélène Payette, Ph.D. (directrice de recherche)  
Centre de recherche sur le vieillissement, I.U.G.S.

Jean-Luc Ardilouze, M.D. M.Sc. (directeur de recherche)  
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Jean-Louis Chiasson, M.D. (membre externe à l'Université)  
Groupe de recherche sur le diabète et la régulation métabolique,  
Centre hospitalier universitaire de Montréal

Jean-Pierre Després, Ph.D. (membre externe au programme)  
Centre de recherche sur les maladies lipidiques, Institut de cardiologie de Québec

## RÉSUMÉ

Le diabète de type 2 est caractérisé par une combinaison d'hyperinsulinémie/résistance à l'insuline et une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules betas pancréatiques. Outre l'hyperglycémie, principale responsable des complications microvasculaires, le diabète de type 2 s'accompagne de dyslipidémie et d'hypertension artérielle (HTA) qui augmentent les risques de complications macrovasculaires, première cause de mortalité chez ces patients. Le traitement doit donc optimiser trois paramètres : l'équilibre glycémique, le bilan lipidique et la tension artérielle.

Des essais randomisés ont démontré que l'hyperglycémie est la cause principale des complications microvasculaires chez les patients diabétiques. D'autres études ont démontré les effets positifs du contrôle du profil lipidique et de la tension artérielle sur les complications macrovasculaires. Cependant, malgré une physiopathologie mieux comprise, une plus large palette de traitements et les consensus thérapeutiques successifs, le diabète de type 2 et les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires qui y sont associées restent mal contrôlés. Le manque de temps et de moyens, les sentiments humanistes et la crainte de la non observance des traitements font que de nombreux médecins tolèrent des résultats sous-optimaux. Ainsi, l'incidence des complications reste élevée et l'espérance de vie des patients diabétiques reste diminuée.

La diète, l'exercice physique et les médications constituent les principales composantes du traitement de l'hyperglycémie, de la dyslipidémie et de l'HTA. Certaines études ont évalué les effets individuels des composantes, d'autres se sont intéressées aux effets combinés de deux des composantes, mais très rares sont les études où les effets des trois composantes, administrées de

façon intensive, ont été évalués simultanément.

Les objectifs de l'étude ont donc été 1- d'évaluer les effets d'un programme de traitement multifactoriel intensif sur l'équilibre glycémique (glycémie à jeun et hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>)), la tension artérielle et le profil lipidique (cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol, triglycérides et ratio cholestérol total/HDL) chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés en visant les objectifs de traitement de l'Association canadienne du diabète (ACD), 2- d'évaluer les effets du traitement multifactoriel intensif sur la qualité de vie des patients et 3- de vérifier si les effets du traitement multifactoriel intensif persistent à court terme (six mois après l'arrêt du programme).

Les patients randomisés au groupe intensif (n=36) ont bénéficié pendant 12 mois du traitement multifactoriel intensif comprenant des visites mensuelles avec examen clinique et biologique, éducation, ajustements thérapeutiques touchant la diète, l'exercice physique et les médicaments, un programme d'exercice physique d'intensité progressive, une diète contrôlée et deux appels téléphoniques par mois pour recevoir les résultats de la visite, ajuster les thérapeutiques si nécessaire et maintenir la motivation. Les patients du groupe témoin (n=36) ont été suivis par leur(s) médecin(s) traitant(s) (généraliste et/ou endocrinologue). Les variables dépendantes ont été mesurées à 0, 6 et 12 mois. Les résultats ont été communiqués aux sujets du groupe témoin après chaque visite et ont été envoyés à leur(s) médecin(s) traitant(s) avec les recommandations de l'ACD. Six mois après l'arrêt du programme, tous les patients ont été revus pour la mesure des variables dépendantes.

À 12 mois, le traitement multifactoriel intensif a démontré des effets bénéfiques significatifs sur l'équilibre glycémique, la tension artérielle systolique, le cholestérol total, les triglycérides, le ratio cholestérol total/HDL ainsi que sur la qualité de vie. Six mois après l'arrêt du programme, les bénéfices ont été maintenus dans le groupe intensif pour la glycémie à jeun, la tension artérielle diastolique et le profil lipidique, mais l'HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle systolique et le poids ont augmenté. Il n'y a plus de différence entre les groupes d'étude sauf pour le cholestérol total et le LDL cholestérol. Par contre, lorsqu'on compare les données recueillies six mois après l'arrêt du programme à celles de l'entrée dans l'étude, les différences intra-groupe dans le groupe intensif sont toujours significatives sauf pour la tension artérielle systolique et le poids.

L'étude montre donc que le traitement multifactoriel intensif est efficace et qu'il permet de contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires des patients diabétiques les plus à risque. Il faudrait sans doute que ces programmes soient maintenus pour que les acquis persistent. L'étude montre aussi que le traitement multifactoriel intensif est acceptable par les patients, car malgré son intensité, la qualité de vie des sujets s'améliore.

## **REMERCIEMENTS**

La réalisation de mes études doctorales et de l'étude clinique qui s'y rattache ont demandé l'appui et l'assistance de plusieurs personnes qui ont agi à différentes étapes de ma formation. Je veux d'abord exprimer ma profonde gratitude à mes deux directeurs, Mme Hélène Payette, chercheuse au Centre de recherche sur le vieillissement de l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke et à M. Jean-Luc Ardilouze, médecin et membre du Groupe de recherche en diabétologie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), pour leur dévouement ainsi que pour le respect et la confiance qu'ils m'ont témoignés. Leur expertise dans leur domaine respectif fût des plus enrichissante.

Je tiens aussi à remercier très chaleureusement les membres de l'équipe multidisciplinaire qui ont permis la réalisation de l'étude : les endocrinologues Jean-Luc Ardilouze et Jean-Patrice Baillargeon, les diététistes Sonia Landry et Marie-Andrée Roy, l'infirmière Hélène Brown et l'éducateur physique Martin Archambault. Ces personnes ont démontré un grand professionnalisme et ont été d'un soutien exceptionnel auprès des patients.

Je veux exprimer ma reconnaissance aux endocrinologues du CHUS, M. Diego Bellabarba, M. Pierre Maheux, Mme Marie-France Langlois et Mme Nicole VanRossum pour leur implication et l'aide qu'ils m'ont apportée aux moments opportuns. Je remercie aussi le docteur Serge Lepage et les techniciens du laboratoire de cardiologie pour leur grande collaboration, ainsi que Mme Mireille Luc pour son assistance technique.

Je suis reconnaissante au personnel des centres de jour pour personnes diabétiques du CHUS,

Mme Julie Dubé, Mme Denise Fortin, Mme Suzanne Buteau et Mme Carole Cliche, et aux médecins de la région pour l'aide qu'ils m'ont apportée dans le recrutement des patients.

Je désire aussi souligner l'appui financier de la compagnie Bristol-Myers Squibb et du Centre de recherche clinique du CHUS qui ont permis la réalisation de l'étude.

Je veux spécialement remercier les personnes qui ont participé à l'étude en tant que sujets pour leur collaboration soutenue et précieuse sans laquelle la recherche serait impossible.

Je remercie également les membres du jury, Mme Gina Bravo du Programme des sciences cliniques de l'Université de Sherbrooke, M. Jean-Louis Chiasson du Groupe de recherche sur le diabète et la régulation métabolique du Centre hospitalier universitaire de Montréal et M. Jean-Pierre Després du Centre de recherche sur les maladies lipidiques de l'Institut de cardiologie de Québec, pour avoir accepté de lire et de commenter cette thèse.

Finalement, j'aimerais remercier les membres de ma famille qui ont toujours su si bien m'appuyer tout au long de mes études supérieures.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	IV
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	VII
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	IX
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	XIII
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	XIII
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	XIV
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	XV
<b>CHAPITRE I</b> .....	1
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>1.1 Définition du diabète sucré</b> .....	1
<b>1.2 Histoire naturelle du diabète de type 2</b> .....	2
<b>1.2.1 Résistance à l'insuline</b> .....	3
<b>1.2.2 Intolérance au glucose</b> .....	3
<b>1.2.3 Diabète de type 2</b> .....	4
<b>1.3 Prévalence</b> .....	6
<b>1.4 Incidence</b> .....	7
<b>1.5 Coûts</b> .....	7
<b>1.6 Mortalité</b> .....	8
<b>1.7 Facteurs de risque</b> .....	8
<b>1.8 Traitement</b> .....	13
<b>1.8.1 Diète</b> .....	14
<b>1.8.2 Exercice physique</b> .....	16



1.8.3 Médications.....	18
1.9 Complications associées au diabète de type 2 .....	25
1.9.1 Complications microvasculaires .....	26
1.9.2 Complications macrovasculaires .....	29
1.10 Maladies associées au diabète de type 2.....	31
1.10.1 Dyslipidémie .....	31
1.10.2 Traitement de la dyslipidémie.....	32
1.10.3 Hypertension artérielle.....	36
1.10.4 Traitement de l'hypertension artérielle .....	38
CHAPITRE II.....	40
PROBLÉMATIQUE.....	40
2.1 Traiter l'hyperglycémie et les maladies associées.....	40
2.1.1 L'hypothèse "glucose" .....	40
2.1.2 La dyslipidémie .....	44
2.1.3 L'hypertension artérielle.....	48
2.2 Les recommandations des associations.....	50
2.3 Les recommandations ne sont pas suivies .....	53
CHAPITRE III.....	57
MODÈLE THÉORIQUE .....	57
3.1 Le DCCT .....	57
3.1.1 Objectif principal .....	58
3.1.2. Objectifs secondaires .....	59
3.1.3 Traitement intensif.....	60

<b>3.1.4 Traitement conventionnel .....</b>	<b>60</b>
<b>3.1.5 Résultats.....</b>	<b>61</b>
<b>3.2 Extrapolations des résultats du DCCT aux patients diabétiques de type 2 .....</b>	<b>63</b>
<b>3.3 Explications sur l'intensification du traitement dans le DCCT .....</b>	<b>64</b>
<b>CHAPITRE IV .....</b>	<b>67</b>
<b>RECENSION DES ÉCRITS .....</b>	<b>67</b>
<b>4.1 Effets de la diète seule .....</b>	<b>67</b>
<b>4.2 Effets de l'exercice physique seul.....</b>	<b>69</b>
<b>4.3 Effets combinés de la diète et de l'exercice physique .....</b>	<b>74</b>
<b>4.4 Effets combinés de la diète, de l'exercice physique et des médicaments .....</b>	<b>79</b>
<b>4.5 La qualité de vie.....</b>	<b>82</b>
<b>4.6 Le maintien des acquis .....</b>	<b>87</b>
<b>CHAPITRE V .....</b>	<b>90</b>
<b>OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>90</b>
<b>5.1 Objectifs de l'étude.....</b>	<b>91</b>
<b>5.1.1 Objectif principal.....</b>	<b>91</b>
<b>5.1.2 Objectifs spécifiques .....</b>	<b>91</b>
<b>5.2 Hypothèses de recherche.....</b>	<b>91</b>
<b>CHAPITRE VI .....</b>	<b>93</b>
<b>MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS .....</b>	<b>93</b>
<b>EFFECT OF 12-MONTH INTENSIVE MULTIFACTORIAL TREATMENT</b>	
<b>IN POORLY CONTROLLED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES –</b>	
<b>A RANDOMIZED TRIAL WITH POST-INTERVENTION 6-MONTH ASSESSMENT ..</b>	<b>94</b>

Résultats du ratio cholestérol total/HDL et du tour de taille .....	133
<b>INTENSIVE MULTIFACTORIAL TREATMENT IMPROVES QUALITY OF LIFE: A 12-MONTH RANDOMIZED TRIAL IN POORLY .....</b>	<b>136</b>
<b>CONTROLLED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES .....</b>	<b>136</b>
<b>CHAPITRE VII.....</b>	<b>163</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>163</b>
<b>7.1 Résultats cliniques et biochimiques à 12 mois.....</b>	<b>163</b>
<b>7.2 Absence des effets secondaires habituellement rapportés         avec un traitement intensif.....</b>	<b>169</b>
<b>7.3 Résultats à 18 mois : importance de l'équipe soignante.....</b>	<b>171</b>
<b>7.4 La qualité de vie.....</b>	<b>173</b>
<b>7.5 Les objectifs de l'ACD sont difficiles à atteindre.....</b>	<b>180</b>
<b>7.6 Explications des résultats dans le groupe conventionnel .....</b>	<b>182</b>
<b>7.7 Forces et limites de l'étude.....</b>	<b>183</b>
<b>7.8 Quelles sont les barrières qui empêchent l'utilisation d'un traitement         multifactoriel intensif pour tous les patients diabétiques de type 2? .....</b>	<b>187</b>
<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>190</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>192</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>214</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1.	Normes de l'Association canadienne du diabète.....	51
Tableau 2.	Normes de l'Association canadienne du diabète avec les dernières modifications pour le profil lipidique et la tension artérielle .....	52
Tableau 3.	Normes de l'Association américaine du diabète.....	52
Tableau 4.	Résultats de l'étude du DCCT.....	62
Tableau 5.	Avantages et désavantages des questionnaires de qualité de vie génériques et spécifiques.....	86

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1.	Le développement du diabète de type 2.....	6
Figure 2.	Sites d'action des hypoglycémifiants oraux.....	19

## **LISTE DES ANNEXES**

<b>Annexe A</b>	<b>Approbation du comité d'éthique</b>
<b>Annexe B</b>	<b>Lettre de recrutement</b>
<b>Annexe C</b>	<b>Formulaire de consentement éclairé de la visite de pré-sélection</b>
<b>Annexe D</b>	<b>Formulaire de consentement éclairé de l'étude principale</b>
<b>Annexe E</b>	<b>La diète</b>
<b>Annexe F</b>	<b>Séance-type d'exercice physique</b>
<b>Annexe G</b>	<b>Le journal alimentaire</b>
<b>Annexe H</b>	<b>Questionnaire du mode de vie</b>
<b>Annexe I</b>	<b>Questionnaire de qualité de vie</b>
<b>Annexe J</b>	<b>Calcul de la taille d'échantillon</b>
<b>Annexe K</b>	<b>Plus petits changements détectables avec une taille d'échantillon de 32 sujets par groupe</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

<b><u>Abréviation</u></b>	<b><u>Signification</u></b>
ACD	Association canadienne du diabète
AVC	accident vasculaire cérébral
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
GLUT	glucose transporter (transporteur de glucose)
HbA <sub>1c</sub>	hémoglobine glycosylée
HDL	lipoprotéine de haute densité
HGO	hypoglycémiants oraux
HTA	hypertension artérielle
GC	groupe conventionnel
GI	groupe intensif
IEC	inhibiteurs de l'enzyme de conversion
kg	kilogrammes
kcal	kilocalories
LDL	lipoprotéine de faible densité
mm Hg	millimètres de mercure
mmol/L	millimoles/litre
TAD	tension artérielle diastolique
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL	lipoprotéine de très faible densité
Vo <sub>2</sub> max	consommation maximale d'oxygène

# **CHAPITRE I**

## **INTRODUCTION**

Cette première partie de la thèse comprend une description et une explication de ce qu'est le diabète de type 2 en débutant par sa définition jusqu'aux traitements des maladies qui y sont associées. Le chapitre II présente la problématique de l'étude. Le chapitre III est dédié à l'étude du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) qui a servi de modèle théorique. Dans le chapitre IV est présentée la recension des écrits. Viennent ensuite les objectifs et les hypothèses de l'étude au chapitre V. La méthodologie et les résultats sont présentés sous forme d'articles au chapitre VI. Le premier article réfère aux résultats des variables cliniques et biochimiques tandis que le deuxième a trait aux résultats de la qualité de vie. Comme les deux articles ont été soumis à des revues américaines, les résultats présentés tiennent compte des objectifs de traitement de l'Association américaine du diabète. Les résultats du ratio cholestérol total/HDL ont été ajoutés dans le chapitre VI puisque cette variable est prise en compte par l'Association canadienne du diabète. Sont également inclus dans ce chapitre, les résultats sur la mesure du tour de taille. Le chapitre VII contient une discussion générale des résultats de l'étude suivie de la conclusion et des recommandations découlant de l'étude.

### **1.1 Définition du diabète sucré**

Le diabète sucré est une anomalie métabolique caractérisée par une hyperglycémie causée par un déficit de la sécrétion d'insuline, de son action ou des deux. L'hyperglycémie chronique du diabète provoque des complications à long terme pouvant toucher les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (Meltzer et al. 1998; American Diabetes Association 2001).

Il existe principalement deux types de diabète : le type 1 et le type 2. Le type 1 est causé par une destruction auto-immune ou idiopathique des cellules betas pancréatiques qui entraîne une insuffisance absolue en insuline (Meltzer et al. 1998). Il représente 10% des cas de diabète (Canadian Diabetes Association 2001). Les causes du diabète de type 2 peuvent varier d'une prédominance de la résistance à l'insuline conjuguée à une déficience relative en insuline, à la prédominance du défaut de sécrétion conjuguée à une résistance à l'insuline (Meltzer et al. 1998). Il représente 90% des cas de diabète (Canadian Diabetes Association 2001).

### **1.2 Histoire naturelle du diabète de type 2**

Le diabète de type 2 possède de fortes composantes génétiques qui s'accompagnent de facteurs environnementaux (Hamman 1992) contribuant à son développement tel que démontré par les études portant sur les jumeaux et les membres d'une même famille (O'Rahilly et al. 1988; Permutt 1990). Il semble toutefois évident qu'il n'existe pas un seul défaut génétique pour expliquer le diabète de type 2 : la maladie est hétérogène, multigénique et ses causes sont multiples (Kahn 1994).

L'homéostasie du glucose repose sur l'ajustement entre la production de glucose par le foie et l'utilisation du glucose par les tissus insulino-dépendants tels les adipocytes et les muscles, et les tissus non insulino-dépendants comme le cerveau et les reins (DeFronzo et al. 1992). Une utilisation normale du glucose dépend de deux facteurs : 1- la capacité du pancréas à sécréter de l'insuline de façon aiguë et/ou soutenue et 2- l'habileté de l'insuline à inhiber la production hépatique de glucose et à permettre l'utilisation du glucose par les tissus. L'apparition de ces anomalies peut se faire dans un ordre différent selon que la personne avec diabète de type 2



présente un surplus de poids (résistance sévère à l'insuline puis diminution de la sécrétion d'insuline), ou est plutôt de poids normal (diminution de la sécrétion d'insuline puis résistance à l'insuline) (DeFronzo 1988). L'évolution vers le diabète de type 2 requiert une anomalie de ces deux composantes et la maladie se développe habituellement en trois stades : 1- résistance à l'insuline, 2- intolérance au glucose et 3- diabète de type 2 (Kahn 1994).

### **1.2.1 Résistance à l'insuline**

Le rôle central de la résistance à l'insuline dans la pathogénèse du diabète de type 2 est largement reconnue (Reaven 1988; DeFronzo et al. 1992). Les personnes diabétiques de type 2 héritent habituellement de cette résistance mais d'autres facteurs environnementaux tels l'obésité (Bjorntorp 1988; Lemieux et Després 1994; Ravussin et al. 1994; Colditz et al. 1995), la sédentarité (Helmrich et al. 1991; Manson et al. 1991; Manson et al. 1992; Pan et al. 1997; The Diabetes Prevention Program 1999; Finnish Diabetes Prevention Study Group 2001) et l'âge (King et al. 1998; Santé Canada 1999) peuvent aussi y contribuer. La résistance à l'insuline est un désordre métabolique qui se manifeste par une diminution de l'utilisation musculaire du glucose. L'hyperinsulinémie est donc nécessaire pour maintenir l'utilisation du glucose (DeFronzo et al. 1992). Tant que la fonction des cellules betas n'est pas affectée, le pancréas sécrètera suffisamment d'insuline pour contrer la résistance et la glycémie demeurera à des niveaux normaux. Cette hyperinsulinémie permet la captation musculaire du glucose et contrôle la néoglucogénèse hépatique (DeFronzo et al. 1992).

### **1.2.2 Intolérance au glucose**

Avec l'augmentation de la résistance à l'insuline, l'utilisation musculaire du glucose diminue et

une augmentation de la glycémie post-prandiale s'installe progressivement. L'hyperinsulinémie est suffisante pour maintenir la glycémie à jeun et la production hépatique de glucose à des niveaux normaux, bien qu'un temps plus long soit nécessaire pour ramener la glycémie à des valeurs normales après les repas. C'est le phénomène de l'intolérance au glucose. Éventuellement, la résistance à l'insuline s'accroît et l'hyperinsulinémie compensatoire ne suffit plus à maintenir la glycémie à jeun à des concentrations normales car la production hépatique de glucose a augmenté (DeFronzo et al. 1992).

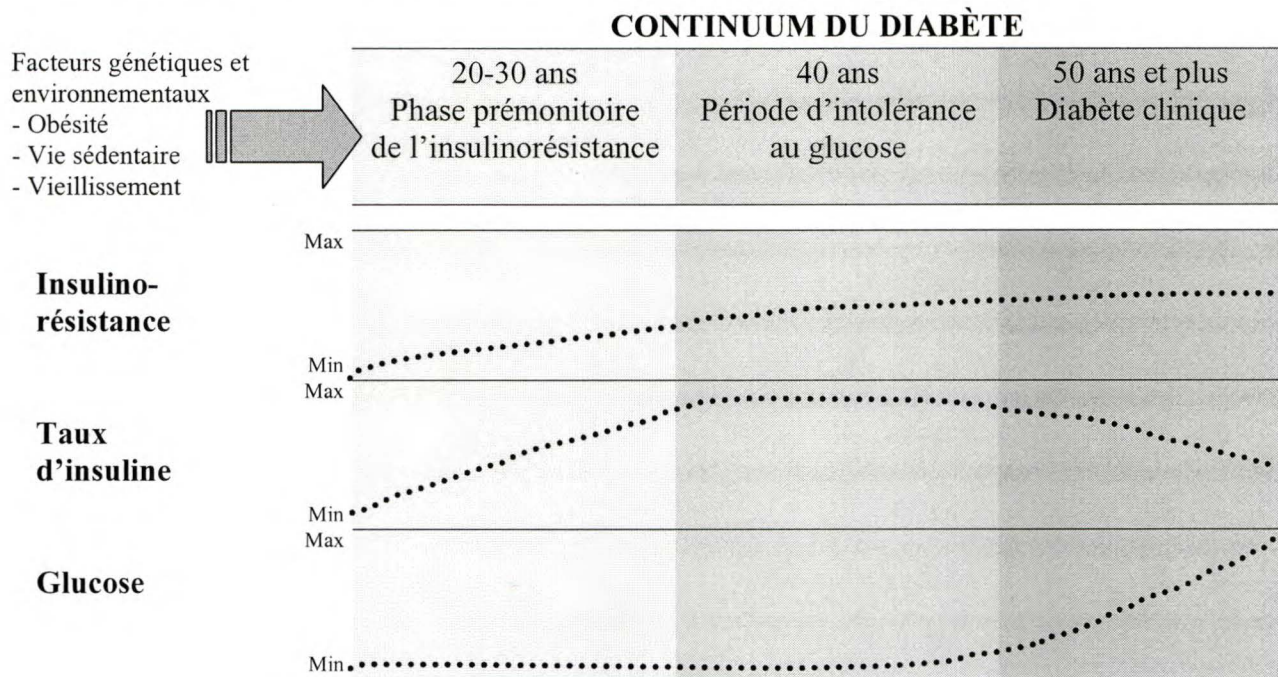
### **1.2.3 Diabète de type 2**

Le changement majeur dans le métabolisme glucidique qui mène au diabète de type 2 est la diminution de la fonction des cellules bêtas à sécréter l'insuline. La diminution des taux d'insuline augmente la production excessive de glucose. Cette diminution de l'insulinémie relève de l'inhibition de l'insuline sur la lipolyse. Les niveaux plasmatiques d'acides gras libres augmentent, ainsi que leur oxydation, ce qui diminue l'utilisation intracellulaire du glucose. La glycémie reste donc élevée. On ne sait pas encore clairement si la diminution de la sécrétion d'insuline est due à un défaut acquis tel la glucotoxicité, à l'épuisement des cellules bêtas ou à une anomalie génétique pré-programmée. À ce sujet, une étude a démontré que les enfants de parents avec diabète de type 2 semblaient hériter du défaut de sécrétion de l'insuline et de la résistance à l'insuline (Vauhkonen et al. 1998).

En résumé, la séquence étiologique proposée pour le développement du diabète de type 2 est que la résistance à l'insuline (génétique et/ou acquise) se manifeste initialement et amène par la suite une augmentation de la sécrétion d'insuline pour maintenir la glycémie à un niveau normal. Avec

le temps, la résistance à l'insuline s'accroît et l'intolérance au glucose s'installe. Éventuellement, les cellules bêtas ne seront plus capables de maintenir cette hyperinsulinémie compensatoire provoquant ainsi une hyperglycémie permanente et le diabète de type 2. Le passage de l'état d'intolérance au glucose au diabète de type 2 peut aussi être influencé par la race (Harris et al. 1998; Santé Canada 1999), l'âge (King et al. 1998; Santé Canada 1999), le diabète gestationnel (O'Sullivan 1991), le degré d'obésité (Ravussin et al. 1994; Colditz et al. 1995), la distribution du gras corporel particulièrement au niveau abdominal (Bjorntorp 1988; Lemieux et Després 1994) et la sédentarité (Pan et al. 1997; Finnish Diabetes Prevention Study Group 2001). La figure 1 illustre le développement du diabète de type 2.

Figure 1. Le développement du diabète de type 2. Adapté de Khan CR (1994).



### 1.3 Prévalence

On estime que la prévalence du diabète est de 4,2% dans le monde (King et al. 1998). Au Canada, 5% de la population, soit 1,5 millions de personnes sont diagnostiquées comme étant diabétiques (Tan et MacLean 1995). Au Québec, la prévalence est de 300 000 cas (Association Diabète Québec 2001). La prévalence augmente habituellement avec l'âge et est plus élevée chez les autochtones (Santé Canada 1999). De plus, les statistiques américaines démontrent qu'il existe un cas de diabète non connu pour chaque cas de diabète connu. Il se pourrait donc que les taux de prévalence soient près du double (Meltzer et al. 1998). On estime qu'en 2025, 300 millions de personnes seront diabétiques dans le monde (King et al. 1998) et l'on parle maintenant d'épidémie du diabète (Clark 1998). Au Canada, en 2010, 3 millions d'individus seront diabétiques (Tan et al. 1997).

## **1.4 Incidence**

Selon les estimations, 60 000 Canadiens et Canadiennes font l'objet d'un diagnostic de diabète chaque année (Santé Canada 1999). L'augmentation des cas de diabète serait due à l'accroissement des phénomènes de l'obésité et du style de vie sédentaire particulièrement observés aux États Unis depuis les 20 dernières années mais qui semblent s'étendre ailleurs (Harris et al. 1998). L'amélioration des standards de vie semble inévitablement produire des changements des habitudes de vie qui amènent une diminution de la pratique d'activités physiques, une augmentation du poids corporel et une augmentation des maladies vasculaires et du diabète. Selon Clark (1998), il est presque certain que ces changements sous-tendent l'augmentation mondiale de l'incidence du diabète et par le fait même de la prévalence.

## **1.5 Coûts**

Les coûts croissants de morbidité et de mortalité associés au diabète ont un effet défavorable non seulement sur la santé mais aussi sur le budget des nations. En 1997 aux États Unis, une étude a montré que les coûts annuels reliés directement et indirectement au diabète étaient respectivement de 44 et 54 milliards de dollars (American Diabetes Association 1998). Les coûts indirects comprennent les coûts résultant de la mortalité prématurée et des incapacités. Les coûts directs incluent les soins aigus du diabète, les complications chroniques et les conditions médicales générales. La majorité des coûts sont attribuables aux soins des patients hospitalisés (62%), suivis des services externes (25%) et des soins infirmiers à domicile (13%). Les deux tiers de tous les coûts médicaux sont dirigés aux soins des patients plus âgés. Aux États Unis, les dépenses médicales encourues par les personnes diabétiques totalisent 77,7 milliards \$ ou 10,071 \$ per capita comparativement à 2,699 \$ pour la population non diabétique. Au Canada, les coûts

engendrés par le diabète sont estimés à 9 milliards \$ annuellement (Tan et al. 1997).

### **1.6 Mortalité**

Aux États Unis (Geiss et al. 1995) et au Canada (Santé Canada 1999), le diabète représente la 7<sup>e</sup> cause de mortalité. Être atteint d'un diabète de type 2 réduit l'espérance de vie de cinq à dix ans chez les individus d'âge moyen; les complications reliées au diabète de type 2 diminuent aussi l'espérance de vie (Geiss et al. 1995). Les patients ont de deux à quatre fois plus de risque de mourir d'une maladie cardiaque que la population non diabétique, et ce risque existe indépendamment de l'âge et de la présence d'autres facteurs de risque (Stamler et al. 1993).

### **1.7 Facteurs de risque**

Parmi les facteurs démographiques, l'âge et l'origine ethnique jouent un rôle important dans le développement du diabète de type 2. Dans la plupart des populations, la prévalence du diabète est plus élevée dans la population des 65 ans et plus (King et al. 1998; Santé Canada 1999). En ce qui a trait à l'origine ethnique, le taux de prévalence du diabète, standardisé pour l'âge chez les individus des premières nations, est largement supérieur à celui de l'ensemble de la population canadienne (Young et al. 2000). Aux États Unis, le diabète de type 2 affecte davantage les individus de race noire et hispanique que les blancs non hispaniques (Harris et al. 1998).

Les facteurs génétiques incluent une histoire familiale de diabète de type 2. Selon les données de l'étude NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey), parmi les personnes âgées de 20 à 54 ans, 46,6% des patients diabétiques de type 2 avaient une histoire familiale de diabète (Cowie et Harris 1995).

Une meilleure compréhension de la pathophysiologie du diabète de type 2 et de la biologie moléculaire ont conduit à l'identification de gènes pouvant être impliqués dans l'homéostasie glucidique. À partir du moment où l'insuline se lie à son récepteur transmembranaire et initie la cascade de réactions qui vont de la stimulation de l'activité tyrosine kinase du récepteur jusqu'à la captation du glucose par ses transporteurs (GLUT) ou à la synthèse de glucose, plusieurs gènes peuvent être impliqués : les gènes du signal de transduction de l'insuline, de la glycogène synthase, du système de transport du glucose (GLUT2 et GLUT4), de la glucokinase et du phosphoénol pyruvate carboxykinase, l'enzyme limitante de la néoglucogénèse (DeFronzo et al. 1992; Kahn 1994; Rewers et Hamman 1995).

Les femmes ayant eu un diabète gestationnel sont plus à risque de développer le diabète de type 2. Dans une cohorte de 615 femmes ayant présenté un diabète gestationnel, 26% des femmes minces et 47% des femmes obèses ont développé la maladie dans les 15 années suivant leur accouchement contre 5,5% dans le groupe témoin (O'Sullivan 1991).

Parmi les facteurs environnementaux, l'obésité et la sédentarité prédisposent au développement du diabète de type 2. L'obésité est présente chez plus de 80% des patients (National Diabetes Data Group 1979) et contribue à l'augmentation de la résistance à l'insuline (DeFronzo 1988).

Des études prospectives ont montré un faible risque relatif (0,7 et 0,8) de développer la maladie chez les individus qui pratiquaient une activité physique au moins une fois par semaine comparativement à ceux qui étaient moins actifs (Manson et al. 1991; Manson et al. 1992). Les

résultats de 15 années de suivi d'anciens élèves masculins de niveau collégial ont montré que chaque 500 kcal additionnelles dépensées par semaine en faisant de l'activité physique diminuaient le risque de diabète de type 2 de 10%. Cet effet était plus important chez les hommes obèses (Helmrich et al. 1991).

Des études randomisées ont démontré l'importance des habitudes de vie dans le développement du diabète de type 2 chez des sujets intolérants au glucose. L'étude de Da Qing en Chine a démontré qu'un traitement combinant l'alimentation et l'exercice peut réduire de façon significative le risque de diabète d'environ 25% sur une période de six ans (Pan et al. 1997). Une étude finlandaise (Finnish Diabetes Prevention Study Group 2001) a également démontré une diminution de 58% du risque de développer le diabète de type 2 chez des individus soumis à une intervention combinant diète et activité physique comparativement aux sujets du groupe témoin.

L'étude Diabetes Prevention Program, dont les résultats ont été présentés au congrès de l'Association européenne pour l'étude du diabète tenu à Glasgow en septembre 2001, a comparé les effets du changement des habitudes de vie reliées à la diète (diminution du poids corporel de 7%) et à la pratique de l'activité physique (150 minutes par semaine), à la prise de metformine ou d'un placebo chez 3819 patients intolérants au glucose. Après quatre années de suivi, la proportion de patients qui ont développé le diabète était de 11% dans le groupe placebo, 7% dans le groupe metformine et 4,8% dans le groupe changements des habitudes de vie (PJP Publications 2001).

Une étude prospective a aussi rapporté les effets bénéfiques des bonnes habitudes de vie chez 84



941 femmes qui ont été suivies pendant 16 ans (Hu et al. 2001). Les auteurs mentionnent que l'indice de masse corporelle (IMC) était le facteur de risque le plus important avec un risque relatif de 38,8 de développer le diabète pour les femmes ayant un  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  comparativement aux femmes ayant un  $IMC < 23 \text{ kg/m}^2$ . Selon cette étude, la perte de poids, l'exercice physique régulier, une alimentation saine (faible consommation de gras trans, consommation élevée de fibres, ratio élevé de gras polyinsaturés/saturés), l'arrêt du tabagisme et une consommation limitée d'alcool permettraient de prévenir la majorité des cas de diabète de type 2.

Une autre étude prospective a montré que la diète avait un impact sur le développement du diabète de type 2 chez 65 173 femmes suivies pendant six ans (Salmeron et al. 1997). L'index glycémique de l'alimentation était positivement associé au risque de développer le diabète après ajustement pour l'âge, l'IMC, le tabagisme, le niveau d'activité physique, une histoire familiale de diabète, la consommation d'alcool et de fibres, et la consommation quotidienne de calories. La combinaison d'une consommation glucidique élevée et d'une faible consommation de fibres augmentait le risque de diabète ( $RR = 2,50$ ) comparativement à la combinaison d'une faible consommation glucidique et d'une consommation élevée de fibres.

Pour plusieurs scientifiques, bien que les changements des habitudes de vie montrent qu'il est possible de prévenir ou de retarder l'apparition du diabète de type 2 chez les personnes intolérantes au glucose, ces changements sont difficiles à maintenir.

Les résultats d'une étude randomisée multicentrique internationale comparant un inhibiteur des

alpha-glucosidases (acarbose) comparativement à un placebo, ont aussi été présentés au dernier congrès de l'Association européenne pour l'étude du diabète. Les données ont montré que l'acarbose pouvait retarder l'apparition du diabète de type 2 comparativement au placebo. Chez 1368 patients intolérants au glucose, 511 ont développé le diabète : 224 (32,8%) dans le groupe acarbose comparativement à 287 (41,8%) dans le groupe placebo apportant une réduction du risque relatif de 33% et une réduction du risque absolu de 9% dans le groupe traité (PJP Publications 2001).

Alors que le diabète de type 2 se développait habituellement chez des individus âgés de plus de 40 ans il y a encore quelques années, on assiste actuellement à une augmentation de la prévalence de la maladie chez les enfants et les adolescents (American Diabetes Association 2000). L'accroissement de l'obésité et de la sédentarité dans ce groupe d'âge ainsi qu'une histoire familiale de diabète ont été identifiés comme facteurs de risque. Bien que la composante héréditaire joue un rôle important, les augmentations récentes de la prévalence sont survenues trop rapidement pour n'être dues qu'à l'hérédité. Ceci corrobore l'importance des facteurs de risque environnementaux dans le développement du diabète de type 2.

En 1988, Gerald Reaven a réintroduit le concept du syndrome X concernant le regroupement de facteurs de risque cardiovasculaires tels l'hypertension, l'intolérance au glucose et une concentration élevée de triglycérides et faible de HDL cholestérol (Reaven 1988). Par la suite, d'autres anomalies métaboliques ont été associées à ce syndrome dont l'obésité, la microalbuminurie et les anomalies de la fibrinolyse et de la coagulation (Bjorntorp 1992; Groop et al. 1993; Mykkanen et al. 1998; Yudkin 1999). Le nom "syndrome de résistance à l'insuline"

a été largement utilisé pour décrire ce syndrome et réfère à la résistance à l'insuline comme dénominateur commun du syndrome (Modan et al. 1985; Haffner et al. 1992; Balkau et Charles 1999). En 1998, l'Organisation mondiale de la santé a proposé une définition du syndrome et a décidé de l'appeler "syndrome métabolique" plutôt que syndrome de résistance à l'insuline (Alberti et Zimmet 1998). Ce nom a été choisi principalement parce qu'on ne considérait pas qu'il était clairement établi que la résistance à l'insuline était la cause de toutes les composantes du syndrome. Selon cette définition, les composantes du syndrome métabolique sont : l'hypertension (traitement antihypertenseur et/ou tension artérielle systolique  $> 160$  mm Hg ou diastolique  $> 90$  mm Hg), dyslipidémie (triglycérides  $> 1,7$  mmol/L et HDL cholestérol  $< 0,9$  mmol/L chez les hommes et  $< 1,0$  mmol/L chez les femmes), obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> et/ou ratio taille/hanche  $> 0,90$  chez les hommes et  $> 0,85$  chez les femmes) et microalbuminurie (taux d'excrétion d'albumine  $\geq 20$  µg/min).

En utilisant cette définition, une étude a montré que le syndrome métabolique était présent chez 10% des individus avec résistance à l'insuline et tolérance normale au glucose, chez 50% des patients intolérants au glucose et chez 80% des patients avec diabète de type 2 (Isomaa et al. 2001). La présence du syndrome métabolique était également associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires (OR = 3 pour maladies cardiovasculaires et 1,8 pour mortalité cardiovasculaire). On observe donc une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique à travers les stades de développement du diabète de type 2.

### **1.8 Traitement**

Le but premier du traitement du patient diabétique de type 2 est de maintenir le patient en santé

au sens large du terme et d'éviter le développement des complications aiguës et chroniques. La qualité de vie et le bien-être du patient doivent aussi être considérés dans son traitement (Meltzer et al. 1998).

Le traitement vise à garder la glycémie le plus près possible des valeurs normales afin d'éviter le développement des complications microvasculaires (Ohkubo et al. 1995; UKPDS Group 1998d). Mais la plupart des patients vont décéder d'une complication macrovasculaire (Geiss et al. 1995) : le diabète de type 2 est lui-même un facteur de risque indépendant et la dyslipidémie et l'hypertension artérielle (HTA) sont souvent concomitants. Le traitement doit donc viser à optimiser trois paramètres : l'équilibre glycémique, le bilan lipidique et la tension artérielle.

### **1.8.1 Diète**

La diète constitue probablement la pierre angulaire du traitement du diabète. L'approche nutritionnelle du diabète s'appuie sur les principes du Guide alimentaire canadien pour manger sainement (Santé Canada 1992). La consultation nutritionnelle devrait être faite par une diététiste professionnelle de façon individuelle et les recommandations devraient être établies en fonction de l'âge, du sexe, du niveau d'activité, du degré d'obésité, de la présence de complications, de la médication et du statut nutritionnel du patient.

Chez les patients diabétiques de type 2, les stratégies fondées sur la nutrition visent à améliorer les taux de glucose et de lipides par le changement des habitudes alimentaires et la perte de poids au besoin. Entre 50% à 60% des besoins énergétiques devraient être comblés par les glucides. Les sucres ajoutés peuvent constituer jusqu'à 10% des besoins énergétiques quotidiens. Les besoins

en protéines sont d'environ 0,86 g/kg par jour. L'apport total en matières grasses devrait se limiter à  $\leq 30\%$  des besoins quotidiens en énergie, constitué de  $\leq 10\%$  de graisses saturées,  $\leq 10\%$  de graisses polyinsaturées et le reste sous forme de graisses monoinsaturées (Wolever et al. 1999).

Dans les cas d'obésité, les stratégies d'amaigrissement doivent être axées sur l'adoption d'un mode de vie sain qui implique de bons choix alimentaires et de l'activité physique régulière. La réduction de l'apport énergétique, par une diminution de la consommation de gras, est considérée comme une meilleure stratégie nutritionnelle que la diminution globale de l'apport énergétique (Pascale et al. 1995) et peut aussi diminuer les risques de maladies cardiaques.

Les graisses monoinsaturés (comme les huiles de canola, d'olive et d'arachide) peuvent avoir des effets bénéfiques sur le contrôle glycémique et le profil lipidique de certaines personnes diabétiques (Shah et Garg 1996). Des études randomisées ( $n=8$  à 42) ont montré qu'une diète riche en gras monoinsaturés comparativement à une diète riche en glucides (55-65%) chez des patients sous insuline, hypoglycémiant oraux (HGO) ou diète et HGO, diminuaient significativement le glucose plasmatique (Garg et al. 1988; Rasmussen et al. 1993; Garg et al. 1994), les besoins en insuline (Garg et al. 1988), l'insuline plasmatique (Parillo et al. 1992; Garg et al. 1994), les triglycérides (Garg et al. 1988; Rivellese et al. 1990; Garg et al. 1992a; Garg et al. 1992b; Parillo et al. 1992; Garg et al. 1994; Lerman-Garber et al. 1994) et les VLDL cholestérol (Garg et al. 1988; Rivellese et al. 1990; Garg et al. 1992a; Garg et al. 1992b; Garg et al. 1994) et augmentait le HDL cholestérol (Garg et al. 1988; Garg et al. 1992b) sans différence entre les deux groupes pour le cholestérol total et le LDL cholestérol (Garg et al. 1988; Garg et

al. 1992b). Une étude a aussi rapporté l'effet bénéfique de la diète riche en gras monoinsaturés sur le contrôle de la tension artérielle (Rasmussen et al. 1993). Une étude non randomisée (n=19) effectuée chez des patients ayant un bon contrôle glycémique n'a montré aucune différence sur le contrôle glycémique ou lipidique entre les deux types de diète (Bonanome et al. 1991). Pour certains auteurs, le remplacement partiel de glucides complexes par des gras monoinsaturés fournit aux patients des alternatives alimentaires meilleures au goût sans détériorer le contrôle glycémique tout en améliorant le profil lipidique (Bonanome et al. 1991; Campbell et al. 1994; Lerman-Garber et al. 1994). Il a aussi été rapporté qu'une diète riche en glucides augmentait l'hyperglycémie comparativement à la diète riche en gras monoinsaturés (Garg et al. 1992a). Une étude randomisée multicentrique n'a montré aucune influence de la composition de la diète sur le poids corporel de patients avec diabète de type 2 (n=42) sur une période de six semaines (Garg et al. 1994). Une diète riche en gras monoinsaturés pour contrôler la glycémie et les taux de lipoprotéines chez les patients diabétiques ne devrait pas affecter la perte ou le maintien du poids à condition que la consommation calorique soit attentivement contrôlée (Shah et Garg 1996).

### **1.8.2 Exercice physique**

L'exercice physique contribue à diminuer la résistance à l'insuline en augmentant la sensibilité des muscles à cette hormone et facilite le contrôle de la glycémie (Schneider et Morgado 1995). Parmi les autres bénéfices de l'exercice physique, il faut mentionner la diminution des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (diminution des triglycérides, de la tension artérielle et maintien d'un poids santé) et des changements favorables dans la composition corporelle (Schneider et Morgado 1995).

L'augmentation de la sensibilité à l'insuline a pour résultat l'accroissement de l'utilisation périphérique du glucose durant l'activité et la restauration post-exercice des réserves de glycogène. Comme l'augmentation de la sensibilité à l'insuline est perdue environ 48 heures après la fin de l'activité, des séances régulières d'activité physique sont nécessaires pour maintenir ses effets (Ménard 1997).

Selon l'Association américaine du diabète (American Diabetes Association 1995a), la prescription de l'exercice physique chez les patients diabétiques devrait suivre les recommandations suivantes : l'exercice doit être fait de trois à cinq fois par semaine à une intensité variant entre 60% et 79% de la fréquence cardiaque maximale ou 50% à 74% de la capacité maximale aérobie, et chaque séance devrait durer de 20 à 60 minutes. La prescription doit être individualisée et tenir compte de la condition physique et des complications pré-existantes. Un examen médical incluant une épreuve d'effort est recommandé chez tous les patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 35 ans (American Diabetes Association 2001).

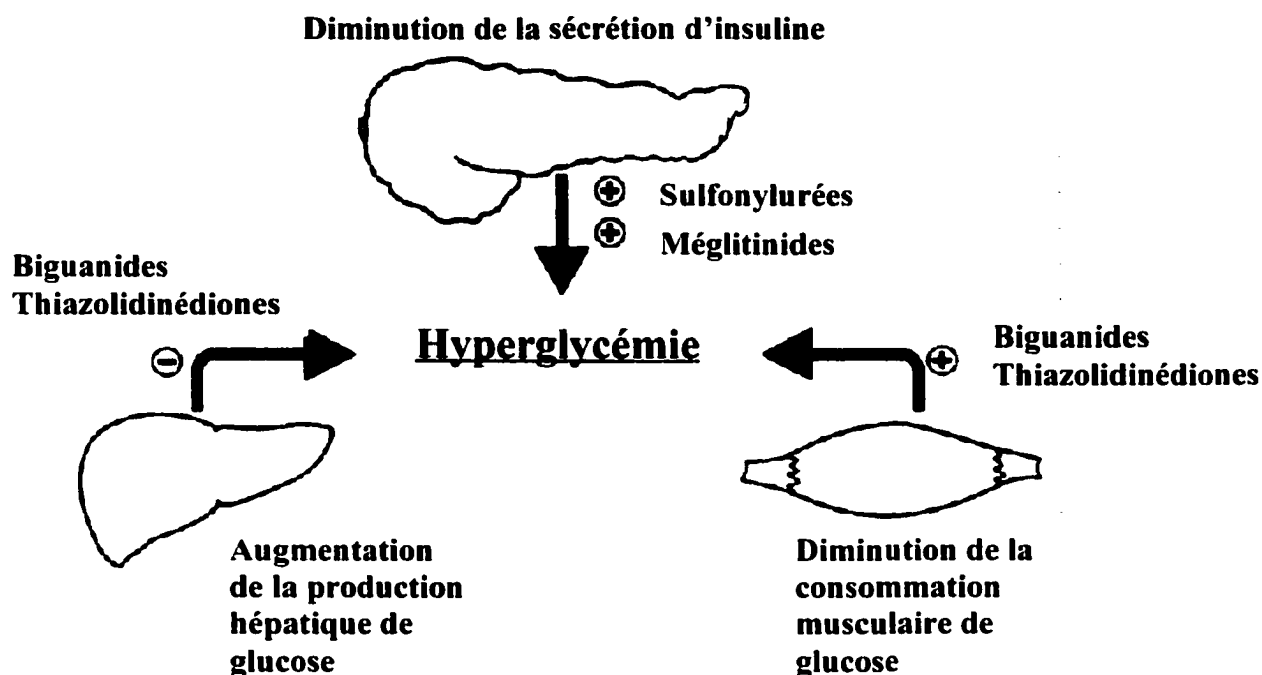
La diète et l'exercice physique constituent les moyens non pharmacologiques utilisés pour maintenir les taux de glycémie, de lipides et la tension artérielle près des valeurs normales. Ces moyens devraient être utilisés pendant deux à quatre mois avant d'introduire le traitement pharmacologique (Meltzer et al. 1998). Le taux de succès de la thérapie non pharmacologique pour garder le contrôle de la glycémie à un niveau optimal est de 20% dans les deux à trois premières années du diabète (UKPDS Group 1995) mais de seulement 10% à long terme. Pour les 80% à 90% des patients où la diète et l'exercice physique ne suffisent plus à contrôler le diabète, la médication est habituellement initiée en monothérapie.

### **1.8.3 Médications**

Cinq générations de médicaments ont été développées jusqu'à maintenant dans le but de traiter le diabète de type 2 : 1- les sulfonylurées, 2- les biguanides, 3- les inhibiteurs des alpha-glucosidases, 4- les thiazolidinédiones et 5- les méglitinides (Chehade et Mooradian 2000). Les stratégies de traitement sont basées sur la compréhension de la pathophysiologie de l'hyperglycémie et l'expression clinique des anomalies associées. Le diabète de type 2 est caractérisé par trois principales anomalies qui contribuent au développement de l'hyperglycémie : la résistance périphérique à l'insuline, la production excessive de glucose hépatique et la diminution de la sécrétion pancréatique d'insuline. L'hyperglycémie à jeun et post-prandiale varient considérablement d'un individu à l'autre selon la durée du diabète, la sévérité et l'expression unique de ces anomalies. Ces différences jouent un rôle dans les variations des réponses aux différentes classes d'HGO (DeFronzo 1999). La figure 2 présente les différentes classes d'HGO et leurs sites d'action.



Figure 2. Sites d'action des hypoglycémifiants oraux. Adapté de DeFronzo, RA (1999).



### 1.8.3.1 Les sulfonylurées

Les sulfonylurées ont fait leur apparition dans les années 50 et sont les HGO les plus utilisés en monothérapie chez les patients diabétiques. Ils agissent principalement par la dépolarisation des cellules betas en bloquant les canaux potassiques dépendants de l'adénosine triphosphate (ATP) causant un influx de calcium et la stimulation de la sécrétion d'insuline (DeFronzo 1999). Les sulfonylurées diminuent habituellement l'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) de 1% à 2% (White 1998).

Les effets secondaires des sulfonylurées sont la survenue d'hypoglycémies légères chez 15% à

30% des patients et des hypoglycémies requérant une intervention médicale dans 1% des cas (UKPDS Group 1995). Yki-Järvinen (2001) rapporte que lorsque le contrôle glycémique est amélioré grâce à l'insuline et/ou les sulfonyles, la perte d'énergie dans les urines diminue ou cesse, le poids augmente et le métabolisme de base (Kj/min) (Bogardus et al. 1986; Welle et al. 1988; Franssila-Kallunki et Groop 1992) et la consommation alimentaire (Makimattila et al. 1999) demeurent inchangés. L'augmentation du poids augmente le métabolisme de base mais est contre-balancé par l'amélioration du contrôle glycémique qui diminue le métabolisme de base parce que moins d'énergie est nécessaire pour la surproduction de glucose. Étant donné que la consommation calorique demeure inchangée (Makimattila et al. 1999), le gain de poids est proportionnel à la diminution de la glucosurie et peut être prédit à partir des concentrations de glucose (Makimattila et al. 1999).

Cette classe d'HGO peut aussi causer un état hyperinsulinémique contribuant à réduire la prescription du médicament chez les diabétiques de type 2 obèses (Chehade et Mooradian 2000). Le United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) n'a montré aucune évidence d'augmentation des événements cardiaques dans le groupe de patients traités avec sulfonyles (UKPDS Group 1998d), contrairement à ce que le University Group Diabetes Program avait affirmé (University Group Diabetes Program 1976). Bien qu'un effet direct des sulfonyles sur l'augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline ait été suggéré (Kolterman et al. 1984), la plupart des chercheurs croient que la faible amélioration de l'action de l'insuline observée durant un traitement avec sulfonyles s'explique par l'amélioration de la glucotoxicité (Robertson, 1994).

### **1.8.3.2 Les biguanides**

Le biguanide utilisé est la metformine qui agit principalement en diminuant la néoglucogénèse hépatique et, à un moindre degré, en augmentant la consommation de glucose dans les tissus périphériques, principalement les muscles (DeFronzo 1999). Toutefois, une étude a rapporté que la metformine n'avait pas d'effet direct sur la sensibilité des muscles à l'insuline (Yu et al. 1999). Les auteurs de cette étude mentionnent que dans les travaux où des augmentations de la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques ont été obtenues chez des patients diabétiques traités avec la metformine, ces augmentations seraient secondaires à l'amélioration du contrôle glycémique et/ou à la diminution du poids. Ce médicament est souvent associé à une perte de poids et ne provoque pas d'hypoglycémie lorsqu'il est utilisé en monothérapie (Bailey et Turner 1996). La metformine peut diminuer l'HbA<sub>1c</sub> d'environ 1% à 2% (White 1998). Dans le UKPDS (1998b), le groupe de patients obèses utilisant la metformine a été celui où l'on a observé une diminution significative de la mortalité.

Les effets secondaires de la metformine incluent l'intolérance gastro-intestinale et une complication potentiellement fatale, l'acidose lactique. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé chez les patients avec insuffisance rénale, hépatique ou cardio-respiratoire ou souffrant d'alcoolisme (DeFronzo et Goodman 1995).

### **1.8.3.3 Les inhibiteurs des alpha-glucosidases**

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases prescrits sont l'acarbose et le miglitol. Ils agissent sur la digestion des glucides afin de réduire la glycémie post-prandiale (DeFronzo 1999). Les principaux glucides, l'amidon et le sucrose, doivent être dégradés par diverses glucosidases pour

être absorbés. Dans la lumière intestinale, l'amidon est attaqué par les alpha-amylases pancréatiques qui libèrent des unités plus petites, les di-, tri- et oligosaccharides. Celles-ci sont hydrolysées dans l'intestin par les alpha-glucosidases (sucrase, maltase, isomaltase et glucoamylase). Le produit final de ces réactions consiste en monosaccharides absorbables, principalement le glucose et le fructose. Ce processus de digestion et d'absorption se fait rapidement dans la partie supérieure du petit intestin et amène une augmentation rapide de la glycémie chez les personnes diabétiques. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases vont donc contribuer à bloquer ces enzymes et ralentir la digestion des glucides (Lebovitz 1995).

Cette classe d'HGO réduit habituellement l'HbA<sub>1c</sub> de 0,7% à 1,0% comparativement au placebo (White 1998). Le médicament ne cause pas d'augmentation du poids ni d'hypoglycémie lorsqu'il est utilisé en monothérapie. Les principaux effets secondaires relèvent de l'intolérance gastro-intestinale (flatulences, diarrhée, douleurs abdominales) (Chehade et Mooradian 2000).

#### **1.8.3.4 Les thiazolidinédiones**

Les principaux thiazolidinédiones sont la rosiglitazone et la pioglitazone. Cette classe d'HGO agit principalement en augmentant la sensibilité à l'insuline au niveau des muscles squelettiques et des adipocytes, sans stimuler la sécrétion d'insuline (DeFronzo 1999). Il n'y a donc pas de risque d'hypoglycémie lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie. Le médicament agirait à travers l'activation sélective des récepteurs PPAR- $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ ) membres de la super famille des récepteurs PPAR (Rendell et Kirchain 2000). L'HbA<sub>1c</sub> diminue d'environ de 0,5% à 0,8% lorsque les thiazolidinédiones sont utilisés en monothérapie (White 1998).

### **1.8.3.5 Les méglitinides**

Les principaux méglitinides sont le répaglinide et le natéglinide (n'est pas encore commercialisé au Canada). Comme les sulfonylurées, ils agissent sur les canaux potassiques régulés par l'ATP des cellules betas mais via des sites de liaison différents (Rendell et Kirchain 2000). Les méglitinides n'augmentent théoriquement pas les épisodes d'hypoglycémie puisque le médicament n'est pris que si le patient consomme un repas (Chehade et Mooradian 2000). Des patients qui n'avaient jamais été traités avec des sulfonylurées ont diminué leur HbA<sub>1c</sub> de 2,4% en moyenne dans une étude d'une durée de 12 semaines (Goldberg et al. 1998). Cette classe d'HGO peut cependant causer une augmentation de poids (Chehade et Mooradian 2000).

Les différents HGO peuvent être utilisés en diverses combinaisons selon les résultats des glycémies du patient. L'étude du UKPDS a montré que lorsque les HGO sont utilisés en monothérapie, ils ne pourront durablement contrôler de façon optimale la glycémie et il sera souvent nécessaire de combiner plusieurs HGO (UKPDS Group 1998d). Cependant, lorsque malgré l'utilisation de la diète, de l'exercice physique et de l'utilisation optimale des doses maximales d'HGO l'hyperglycémie persiste, il faut recourir à l'insuline.

### **1.8.3.6 L'insuline**

L'insuline a été découverte en août 1921 à l'université de Toronto par les chercheurs Frédéric G. Banting, Charles H. Best, James B. Collip et John JR. Macleod. Ils ont reçu le prix Nobel pour cette découverte. C'est en 1922 que le premier humain, Leonard Thompson âgé de 14 ans, a reçu les premières injections d'insuline (Canadian Diabetes Association 2001).

Les premières formes de cette hormone ont été produites à partir de pancréas de boeuf et de porc.

Diverses formulations ont été introduites dans les années 30, 40 et 50, et des combinaisons d'insuline à action rapide, moyenne et prolongée ont été possibles. Dans les années 80, les progrès réalisés dans les techniques d'ADN recombiné ont permis de produire de l'insuline humaine. La dernière insuline mise sur le marché est la lispro, une insuline analogue de l'insuline humaine (Holleman et Hoekstra 1997). L'insuline se lie à la sous-unité alpha du récepteur de l'insuline ce qui déclenche l'activité tyrosine-kinase de la sous-unité beta du récepteur et initie une cascade de réactions biochimiques (White 1998).

Chez les patients diabétiques de type 2, l'insuline est souvent utilisée en combinaison avec les HGO. On débute souvent l'insulinothérapie par une injection prescrite au coucher. La glycémie à jeun diminue de par la diminution de la production hépatique de glucose et de l'effet toxique de la glycémie sur le pancréas (DeFronzo 1999). Le traitement peut aussi nécessiter plus d'une injection par jour et l'insulinothérapie intensive s'est avérée un moyen efficace pour contrôler la glycémie afin d'éviter les complications à long terme chez les patients diabétiques de type 2 (Ohkubo et al. 1995).

Les effets secondaires de l'insuline sont le gain de poids et les hypoglycémies. Dans le UKPDS (1998d), les patients du groupe traité avec insuline ont gagné 4,0 kg de plus que les patients randomisés au groupe diète seule, et 2,3% des patients sous insuline contre 0,1% des patients dans le groupe diète ont connu une ou plusieurs hypoglycémies majeures.

Les études épidémiologiques qui ont montré une corrélation entre l'hyperinsulinémie et le risque de maladies cardiovasculaires, ont suggéré que l'insulinothérapie peut accélérer l'athérogénèse et

la thrombogénèse (Genuth 1990). Cependant, cette hypothèse n'a, jusqu'à maintenant, jamais été démontrée de par le manque de puissance, la présence de facteurs confondants, le jeune âge des patients ou la courte durée du diabète des sujets étudiés (Genuth 1996). De plus, le UKPDS (1998d) n'a montré aucune différence significative entre les groupes de traitement (diète, sulfonylurées, metformine, insuline) pour le risque d'infarctus du myocarde fatal, d'angine et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

### **1.9 Complications associées au diabète de type 2**

Les complications reliées au diabète comprennent les complications aiguës et les complications à long terme. Chez les patients diabétiques de type 2, la principale complication aiguë est l'hypoglycémie (Cryer et al. 1994). Elle ne survient pas chez les patients traités avec diète et exercice physique seuls, et est plutôt rare chez les patients traités en monothérapie avec des inhibiteurs des alpha-glucosidases, des biguanides ou des thiazolidinédiones. La plupart des patients reconnaissent les symptômes de l'hypoglycémie et absorbent des glucides pour ramener la glycémie vers les valeurs normales. Une injection sous-cutanée de glucagon peut être administrée ou une injection intra-veineuse peut être faite par le personnel médical ou paramédical lorsque le patient est inconscient (Cryer et al. 1994).

Les complications à long terme comprennent les complications microvasculaires et les complications macrovasculaires.

### **1.9.1 Complications microvasculaires**

#### **1.9.1.1 Rétinopathie**

La rétinopathie est caractérisée par des altérations des petits vaisseaux de la rétine. La maladie s'installe avec la rétinopathie non proliférative et progresse vers la rétinopathie proliférative. Dans la rétinopathie non proliférative, la perméabilité anormale des capillaires est responsable d'exsudats et/ou d'œdème maculaire. Des liquides et des lipoprotéines vont passer anormalement au travers de la paroi des capillaires pathologiques et s'infiltrer entre les cellules rétiniennes. Seuls les exsudats et l'œdème intéressant la région maculaire auront une conséquence sur l'acuité visuelle. En ce qui a trait à la rétinopathie proliférative, les micro-anévrysmes capillaires vont se multiplier, s'étendre et créer des territoires d'ischémie. La rétine ischémique va réagir à ce manque d'oxygène en développant de nouveaux vaisseaux. Ces néovaisseaux à paroi fragile vont pénétrer dans le vitré et pourront s'y rompre, entraînant une hémorragie du vitré (Pouliquen et Guyot-Argenton 1990).

Approximativement 80% des patients diabétiques de type 2 traités à l'insuline et 55% de ceux non traités à l'insuline ont une rétinopathie 15 ans après le diagnostic du diabète. La rétinopathie proliférative, survient chez 10% à 15% des patients insulinés et chez 5% des patients non traités à l'insuline (Klein et Klein 1995). Deux autres complications du diabète, les cataractes et le glaucome, peuvent aussi mener à une diminution de l'acuité visuelle (Aiello et al. 1998). La rétinopathie diabétique est la principale cause de nouveaux cas de cécité chez les adultes nord-américains (Santé Canada 1999).

Des données épidémiologiques ont montré que l'histoire naturelle de la rétinopathie est similaire



dans les deux types de diabète et que son développement dépend de la durée de la maladie (Klein et al. 1994) et du contrôle glycémique (The DCCT Research Group 1993; Ohkubo et al. 1995; UKPDS Group 1998d). Le contrôle de l'HTA et de la dyslipidémie sont également des aspects importants à considérer car ils sont associés avec la rétinopathie (Aiello et al. 1998). La détection précoce et le traitement peuvent prévenir les pertes de vision (Aiello et al. 1998).

#### **1.9.1.2 Néphropathie**

La néphropathie diabétique se développe en trois stades. L'apparition de niveaux faibles mais anormaux d'albumine dans l'urine ( $\geq 30$  mg/jour) est connue sous le nom de microalbuminurie et représente la première manifestation de la néphropathie. Le second stade est caractérisé par une protéinurie dite clinique i.e.  $> 300$  mg/jour. Ensuite, apparaît une insuffisance rénale chronique avec diminution du débit de filtration glomérulaire et HTA. Les changements pathologiques qui caractérisent la néphropathie, épaissement de la membrane glomérulaire et expansion du mésangium glomérulaire, sont similaires chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2. Au dernier stade, on observe une insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse ou une transplantation (Altman 1990).

La néphropathie diabétique est la principale cause d'insuffisance rénale terminale au Canada (Santé Canada 1999). La proportion de patients ayant une insuffisance rénale diagnostiquée et qui sont également atteints de diabète est passée de 16% en 1981 à 28% en 1996 (Santé Canada 1999). L'histoire naturelle de la néphropathie chez les patients diabétiques de type 2 est influencée par la prévalence de facteurs coexistants tels la génétique, l'HTA et le tabagisme (Ritz et Orth 1999). Le contrôle de la glycémie réduit le risque de développer cette complication (The

DCCT Research Group 1993; Ohkubo et al. 1995). Un contrôle adéquat de la tension artérielle et un traitement pharmacologique utilisant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peuvent prévenir et réduire la progression de la maladie rénale diabétique lorsqu'elle est détectée tôt (Ritz et Orth 1999).

### **1.9.1.3 Neuropathie**

La forme la plus commune de neuropathie diabétique est la neuropathie périphérique. Dans cette forme de neuropathie, le patient présente un défaut sensorimoteur et peut avoir des douleurs, des paresthésies (trouble de la sensibilité se traduisant par la perception de sensations anormales : fourmillements, picotements, brûlures), une hyperesthésie (sensibilité exagérée), une sensibilité diminuée, un défaut de proprioception et une faiblesse et une atrophie musculaires. La neuropathie peut toucher les petites fibres, ce qui se caractérise par une perte de sensibilité thermique et douloureuse, révélée parfois par des brûlures indolores. L'atteinte des nerfs débute et prédomine à l'extrémité des membres inférieurs, ce qui correspond à l'atteinte de la partie distale des fibres les plus longues, puis la partie en dégénérescence s'étend de proche en proche et le déficit sensitif progresse vers la partie proximale des membres inférieurs. Lorsque les grosses fibres sont atteintes, la neuropathie entraîne un déficit qui affecte les sensibilités profondes et tactiles et s'accompagne de l'abolition précoce des réflexes ostéotendineux. La neuropathie périphérique entraîne également les troubles trophiques, essentiellement les maux perforants plantaires et les ostéoarthropathies nerveuses. La neuropathie périphérique touche le plus souvent les pieds mais également les mains. La dénervation sensitive joue un rôle déterminant dans leur apparition quand le patient a gardé une force suffisante pour marcher (Said et al. 1990).

L'atteinte du système nerveux autonome est une des particularités de la neuropathie diabétique mais est moins présente que la neuropathie périphérique. Elle a des effets au niveau du système cardiocirculatoire (hypotension orthostatique, tachycardie de repos), elle peut entraîner des troubles mictionnels, sexuels (impuissance) et digestifs (gastroparésie) (Said et al. 1990).

La neuropathie est présente chez 60% à 70% des patients diabétiques (Eastman 1995). Chez les personnes diabétiques neuropathiques, le risque de subir une amputation des membres inférieurs est 15 fois plus élevé que chez les non diabétiques (Santé Canada 1999). Un contrôle de la glycémie permet de diminuer le risque de cette complication (Ohkubo et al. 1995; UKPDS Group 1998d).

### **1.9.2 Complications macrovasculaires**

Le diabète accélère les mécanismes menant à l'athérosclérose. Les vaisseaux coronaires, cérébraux et périphériques sont ceux principalement touchés et entraînent infarctus du myocarde, ischémie silencieuse, AVC, claudication et gangrène. Les maladies cardiovasculaires surviennent plus fréquemment dans la population diabétique que dans la population non diabétique et sont la principale cause de mortalité et morbidité chez les patients diabétiques (Stamler et al. 1993). Ces maladies frappent les personnes diabétiques à un plus jeune âge que les personnes non diabétiques et le diabète annule l'effet protecteur du sexe féminin sur le risque de maladies cardiaques (Wingard et Barrett-Conner 1995).

Malgré leur prévalence élevée chez les patients diabétiques de type 2, la dyslipidémie et l'HTA n'expliqueraient que 50% des maladies cardiovasculaires dans cette population (Nathan et al.

1997). La résistance à l'insuline, associée à l'obésité abdominale, l'hyperinsulinémie, les altérations de la fibrinolyse et l'hyperglycémie jouent certainement un rôle dans le développement des maladies cardiovasculaires chez les patients avec diabète de type 2 (Burchfiel et al. 1995; Klein et al. 1996). Parmi ces mécanismes, l'hyperglycémie (Kuusisto et al. 1994) et l'hyperinsulinémie (Wingard et al. 1995) sont considérées. Néanmoins, la controverse persiste toujours car des études randomisées n'ont pas permis de conclusion ferme (The DCCT Research Group 1993; UKPDS Group 1998d). D'autres facteurs de risque ont été examinés, dont la protéine C-réactive et des marqueurs de l'inflammation (Howard et Magee 2000) ainsi que la micro et macroalbuminurie (Casiglia et al. 2000).

Une triade de marqueurs métaboliques comprenant l'hyperinsulinémie à jeun, l'augmentation de la concentration d'apolipoprotéine B et une augmentation de la concentration des particules de LDL cholestérol petites et denses, a été récemment décrite (Lamarche et al. 1998). Ces anomalies ont été trouvées chez des hommes présentant une obésité viscérale même en l'absence de diabète de type 2. Cette triade multiplie par 20 le risque de développer une maladie cardiaque chez des hommes d'âge moyen initialement asymptomatiques suivis durant une période de cinq ans. Comme les patients diabétiques de type 2 présentent habituellement cette triade (DeFronzo 1988; Baillargeon et Maheux 1998; Duvillard et al. 2000), ils sont plus à risque d'événements macrovasculaires. À la lumière de ces résultats, le traitement du diabète de type 2 doit donc viser à contrôler les facteurs de risque déjà établis.

## **1.10 Maladies associées au diabète de type 2**

### **1.10.1 Dyslipidémie**

Le diabète et la dyslipidémie sont deux facteurs de risque indépendants et majeurs des maladies macrovasculaires. Lorsque ces deux conditions sont combinées, le risque augmente de façon significative. Ceci est particulièrement vrai pour les patients diabétiques de type 2 chez qui les changements des lipoprotéines sont reliés spécifiquement au développement des maladies cardiovasculaires (Haffner 1998).

Dans le diabète de type 2, la principale dyslipidémie consiste en une augmentation des triglycérides totaux et une diminution des lipoprotéines de haute densité du cholestérol (HDL cholestérol) (Laakso 1995). La résistance à l'insuline entraîne une augmentation de la production hépatique des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et la lipoprotéine lipase aurait aussi une activité et une expression tissulaire réduites. L'obésité et sa distribution abdominale peuvent aussi contribuer au développement de l'hypertriglycémie. Le HDL cholestérol est également enrichi en triglycérides ce qui augmente leur catabolisme par le foie et diminue leur concentration sanguine (Howard 1995). En plus des changements quantitatifs, les particules des lipoprotéines de faible densité (LDL cholestérol) sont souvent plus petites et de plus haute densité. Ces particules sont aussi susceptibles d'être oxydées ce qui augmente leur affinité pour la paroi vasculaire et leur potentiel athérogène (Lopes-Virella et al. 1996).

L'étude Framingham (Kannel et McGee 1979) et l'étude Whitehall (Jarrett et Shipley 1985) ont démontré que la valeur prédictive du cholestérol total sur le risque de décès par maladie coronarienne est aussi importante chez les sujets diabétiques que chez les sujets non diabétiques.

Pour leur part, la WHO Multinational Study (West et al. 1983) et l'étude prospective de Paris (Fontbonne et al. 1989) ont montré que le plus important facteur de risque isolé de la maladie coronarienne chez les patients diabétiques est l'augmentation des triglycérides totaux. Par contre, lorsque les fractions lipoprotéiques étaient mesurées comme dans l'étude de Laakso et al. (1993), on a démontré que le facteur de risque isolé le plus puissant est en fait l'abaissement du HDL cholestérol. Cette baisse double le risque de développer une maladie coronarienne, tout comme l'hypertriglycémie, et quadruple le risque d'en décéder. De plus, chez les patients diabétiques ayant une valeur de HDL cholestérol inférieure à la médiane, une augmentation de la concentration des triglycérides ajoute aussi au risque ce qui suggère que ces deux aspects de la dyslipidémie ont un effet délétère combiné puissant dans le diabète de type 2 (Haffner 1998). La dyslipidémie diabétique est cependant beaucoup plus complexe que les simples changements quantitatifs et il est souhaitable d'agir autant sur le LDL cholestérol que sur le HDL cholestérol et les triglycérides.

#### **1.10.2 Traitement de la dyslipidémie**

Selon l'Association canadienne du diabète (Meltzer et al. 1998), dans le but de prévenir les complications macrovasculaires, les niveaux de lipides des patients diabétiques doivent être soumis aux mêmes objectifs que la population non diabétique tout en tenant compte que le diabète est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires. Les recommandations pour le traitement de la dyslipidémie proviennent du groupe canadien de travail sur l'hypercholestérolémie (Frohlich et al. 1998). Les niveaux cibles que doit atteindre le patient dépendent du nombre de facteurs de risque qu'il a de développer une maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Toutefois, les nouvelles recommandations canadiennes pour le traitement des

lipides placent les patients avec diabète âgés de plus de 30 ans dans la catégorie à risque très élevé de maladies cardiovasculaires. Ces recommandations visent donc une concentration de triglycérides  $< 2,0$  mmol/L, un taux de LDL cholestérol  $< 2,5$  mmol/L et un ratio cholestérol total/HDL  $< 4,0$  (Fodor et al. 2000).

Le traitement des dyslipidémies repose en premier lieu sur les mesures hygiéniques que sont la diète et l'activité physique. Ces mesures doivent être maintenues pendant trois à six mois. Bien que les réponses individuelles à ces différentes approches varient d'un individu à l'autre, ces dernières améliorent en moyenne de 15% les niveaux lipidiques (Frohlich et al. 1998).

Les sulfonylurées n'exercent aucune action directe sur les niveaux de cholestérol et de triglycérides bien qu'une amélioration modeste puisse être observée (Chehade et Mooradian 2000). L'utilisation de la metformine, particulièrement chez les patients avec hyperglycémie marquée et une hyperlipidémie, amène une diminution modérée des triglycérides (10%-20%), une faible réduction du cholestérol total (5%-10%) et une légère augmentation du HDL cholestérol. Ces changements dans le bilan lipidique sont indépendants des améliorations du contrôle glycémique (DeFronzo et Goodman 1995). On ne rapporte généralement pas de changement du bilan lipidique avec l'utilisation des inhibiteurs des alpha-glucosidases (Chiasson et al. 1994). Les métiglinides n'ont pas d'effets significatifs sur le bilan lipidique (DeFronzo 1999). L'insulinothérapie diminue les triglycérides plasmatiques et les niveaux de VLDL cholestérol. L'insuline peut augmenter le niveau du HDL cholestérol et diminuer les concentrations de triglycérides comparativement au traitement avec des sulfonylurées (Yki-Jarvinen et al. 1992).

Le traitement avec les thiazolidinédiones peut amener une réduction des niveaux de triglycérides et une augmentation des niveaux de HDL cholestérol, mais on observe aussi une élévation faible mais constante du LDL cholestérol (DeFronzo 1999). L'utilisation d'agonistes des PPAR- $\gamma$ , dont la rosiglitazone, augmente la concentration de LDL cholestérol (Wolffenbuttel et al. 2000; Phillips et al. 2001; Raskin et al. 2001) mais cette action athérogène peut être compensée par l'augmentation des taux de HDL cholestérol (Phillips et al. 2001).

Les études qui ont évalué les effets de la pioglitazone rapportent une faible augmentation intra-groupe du LDL cholestérol sans différence avec le groupe placebo, ainsi qu'une diminution des triglycérides et une augmentation du HDL cholestérol comparativement au groupe placebo (Einhorn et al. 2000; Kipnes et al. 2001).

Il semble que les effets de la pioglitazone soient meilleurs que ceux de la rosiglitazone pour les variables du profil lipidique. Les deux molécules augmentent les concentrations de LDL cholestérol et de HDL cholestérol mais la pioglitazone aurait des effets plus bénéfiques sur la diminution des taux de triglycérides. On pourrait donc penser que l'augmentation du HDL cholestérol et la diminution des triglycérides compensent pour le fait que le LDL cholestérol soit augmenté et que cette augmentation a moins d'effet athérogène. Il faut cependant demeurer prudent car une augmentation du taux de LDL cholestérol chez des patients diabétiques est perçue comme un accroissement du risque d'athérosclérose (Howard et Howard 1998).

Une étude avait montré que la troglitazone augmentait la taille des LDL chez des individus qui n'avaient pas le diabète et suggérait que l'augmentation de la concentration de LDL cholestérol



habituellement observée avec la troglitazone ne serait finalement pas nuisible aux patients avec diabète de type 2 (Tack et al. 1998). Cette interprétation doit être aussi évaluée avec prudence car bien que des études aient montré une association entre les particules petites et denses du LDL cholestérol et les maladies cardiaques chez des patients diabétiques (Stewart et al. 1993; Griffin et al. 1994), les effets des changements de taille des particules de LDL cholestérol n'ont jamais été évalués directement (Howard et Howard 1998). Par ailleurs, il a été démontré que la diminution du taux de LDL cholestérol diminue l'incidence d'événements cardiovasculaires dans la population diabétique de type 2 (Pyorala et al. 1997). Quoiqu'il en soit, la troglitazone a été retirée du marché en raison de ses effets délétères sur les enzymes hépatiques.

Finalement, les agents hypolipémiants devront très souvent être utilisés. Quatre types de médicaments sont utilisés comme hypolipémiants : l'acide nicotinique, les résines, les statines et les fibrates.

#### **1.10.2.1 Acide nicotinique**

Cet agent entraîne généralement une détérioration du contrôle glycémique et il ne devrait être prescrit chez les patients diabétiques que par des diabétologues (Haffner 1998).

#### **1.10.2.2 Résines**

Les résines peuvent être utilisées chez les patients diabétiques de type 2 avec des niveaux de LDL cholestérol élevés mais des niveaux de triglycérides normaux car ce médicament augmente les triglycérides dans 10% à 15% des cas (Howard 1995).

#### **1.10.2.3 Statines**

Les statines sont un médicament de choix pour les patients qui ont des taux élevés de LDL cholestérol et des taux normaux ou légèrement élevés de triglycérides. L'utilisation des statines a montré des améliorations similaires chez des patients diabétiques et non diabétiques (Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 1997) : cholestérol total (-27%/-24%), LDL cholestérol (-36%/-34%), HDL cholestérol (+7%/+8%) et triglycérides (-11%/-9%). À des niveaux inférieurs de triglycérides et surtout dans un contexte de prévention cardiovasculaire secondaire, les statines restent véritablement les seuls médicaments prouvés efficaces contre la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators 1996; Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 1997; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998).

#### **1.10.2.4. Fibrates**

Ces médicaments abaissent la production des VLDL triglycérides hépatiques et augmentent l'activité de la lipoprotéine lipase et les niveaux de HDL cholestérol (Haffner 1998). Ce sont les médicaments les plus efficaces pour diminuer les niveaux de triglycérides et ils n'interfèrent pas dans le contrôle glycémique (Haffner 1998).

### **1.10.3 Hypertension artérielle**

La prévalence de l'HTA est approximativement deux fois plus élevée parmi les patients diabétiques que dans la population non diabétique (Cowie et Harris 1995). La coexistence de l'HTA et du diabète augmente le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires (Cowie et Harris 1995). L'hypertension systolique isolée est particulièrement fréquente chez les

diabétiques de type 2 (Dawson et al. 1993). Soixante-cinq pour cent des patients avec néphropathie diabétique sont des patients diabétiques de type 2 et l'HTA est un facteur de risque majeur pour le développement de la néphropathie (National High Blood Pressure Education Program Working Group 1996).

Il y a eu plusieurs tentatives pour expliquer la pathogénèse de l'HTA chez les patients diabétiques, mais malheureusement, aucune hypothèse individuelle n'a réussi à expliquer son développement et les facteurs y contribuant sont multiples (Bakris 1995). Parmi les plus importants, notons l'hyperinsulinémie et les facteurs génétiques.

La résistance à l'insuline, et l'hyperinsulinémie qui en découle, sont associées depuis longtemps à l'HTA chez les diabétiques de type 2 et les personnes obèses. Les résultats d'études où des moyens reliés au comportement tels la perte de poids et l'activité physique ont été utilisés pour diminuer la résistance à l'insuline, ont aussi été accompagnés d'une diminution de la tension artérielle (Tuck et al. 1981; Andrews et al. 1982).

Plusieurs facteurs génétiques ont aussi été proposés pour expliquer l'association entre la résistance à l'insuline et l'HTA dont une anomalie du gène de l'angiotensinogène (Caulfield et al. 1994). D'autres études rapportent aussi que l'HTA ne se développe pas chez toutes les populations diabétiques. En effet, chez les indiens Pima, la prévalence d'HTA est faible malgré une prévalence très élevée de diabète de type 2 et le développement subséquent de complications rénales (Broussard et al. 1993). À partir de ces études, il semble évident que de multiples mutations génétique augmentent le risque de développer l'HTA.

#### **1.10.4 Traitement de l'hypertension artérielle**

L'Association canadienne du diabète recommande que les personnes diabétiques hypertendues (tension artérielle > 140/90 mm Hg) soient traitées de façon agressive pour atteindre une tension artérielle systolique inférieure à 130 mm Hg et une tension artérielle diastolique inférieure à 85 mm Hg (Meltzer et al. 1998). Les nouvelles recommandations canadiennes pour le traitement de la tension artérielle chez les patients avec diabète vise une tension artérielle < 130/80 mm Hg (Feldman et al. 1999).

Encore une fois, la diète et l'exercice physique constituent les thérapies de base à ne pas négliger. Réduction du poids corporel et augmentation de l'activité physique peuvent réduire significativement la pression sanguine chez les patients diabétiques de type 2 (Henry et al. 1986; DeFronzo et al. 1987).

Le UKPDS (1998e) a bien démontré l'importance du contrôle de la tension artérielle chez les patients diabétiques de type 2 et la nécessité d'utiliser plusieurs agents hypotenseurs pour y arriver. Des revues d'études cliniques rapportent que les IEC, les antagonistes du calcium et les alpha-bloqueurs peuvent jouer un rôle important pour réduire la tension artérielle chez les patients (Dawson et al. 1993). Parmi ces agents, les IEC étaient considérés les plus efficaces pour protéger la fonction rénale (Bakris 1995) mais l'étude du UKPDS n'a pas confirmé cette hypothèse ; 5% des patients randomisés au groupe prenant le captopril (un IEC) (n=400) comparativement à 9% des patients randomisés au groupe prenant l'aténolol (un beta-bloqueur) (n=358) ont atteint une albuminurie  $\geq$  à 300 mg/L. Les deux agents ont permis de diminuer la

tension artérielle (captopril : 144/83 mm Hg, aténolol : 143/81 mm Hg) sans différence significative entre les deux groupes (UKPDS Group 1998e). Lorsque d'autres facteurs doivent être considérés tels la résistance à l'insuline et la neutralité du profil lipidique, les IEC, les antagonistes du calcium et les alpha-bloqueurs semblent encore avoir un avantage certain (Bakris 1995).

Un autre important facteur à considérer dans le choix de la médication est la réduction de la mortalité cardiovasculaire. L'étude Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators 2000) a démontré chez des patients diabétiques de type 2 sans histoire de maladies cardiaques mais avec au moins un facteur de risque, que l'IEC (ramipril) apportait une diminution de 25% du risque de tous les événements cardiovasculaires regroupés. Cependant, encore une fois le UKPDS (1998c) n'a rapporté aucune différence significative entre l'utilisation d'un IEC et d'un beta-bloqueur pour diminuer les complications macrovasculaires.

## **CHAPITRE II**

### **PROBLÉMATIQUE**

#### **2.1 Traiter l'hyperglycémie et les maladies associées**

##### **2.1.1 L'hypothèse "glucose"**

Des études de population et des études transversales ont montré une forte corrélation entre le degré d'hyperglycémie et l'apparition ou le développement des complications microvasculaires (Harris et al. 1993; Klein et al. 1996). On ne pouvait cependant pas établir de relation causale entre hyperglycémie et complications microvasculaires puisqu'il ne s'agissait pas d'études cliniques randomisées. De nouvelles études ont cependant permis de démontrer que l'hypothèse "glucose" est maintenant bien établie comme cause possible des complications microvasculaires et peut-être macrovasculaires (Nathan 1996).

Le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (The DCCT Research Group 1993) a démontré que de maintenir la glycémie à des valeurs les plus près possible de la normale par un traitement intensif, prévient l'apparition et retarde la progression de la rétinopathie, néphropathie et neuropathie dans des proportions de 39% à 63%. L'étude a aussi montré une diminution de 41% de toutes les complications macrovasculaires regroupées (angine, infarctus du myocarde, AVC et amputations des membres inférieurs) dans le groupe traité intensivement, mais la différence n'était pas statistiquement significative étant donné le faible nombre d'événements survenus en raison du jeune âge des sujets (15 à 31 ans).

Le DCCT a donc permis de démontrer ce que plusieurs spécialistes en diabétologie

soupçonnaient sans avoir de bases solides sur lesquelles appuyer leur théorie, à savoir que le contrôle de l'hyperglycémie chronique par l'intensification du traitement retarde l'apparition et/ou la progression des complications reliées au diabète. La principale question qui se posait alors était de savoir si un contrôle adéquat chez les patients diabétiques de type 2 pouvait aussi mener à une réduction des complications.

Une étude semblable à celle du DCCT a été réalisée auprès de patients diabétiques de type 2. L'étude Kumamoto (Ohkubo et al. 1995), menée au Japon auprès de 110 sujets non obèses traités à l'insuline, était un essai clinique randomisé effectué pour comparer les effets d'une insulinothérapie intensive sur le développement et la progression des complications microvasculaires et macrovasculaires. Le devis de cette étude était très similaire à celui du DCCT. Six ans après le début de l'étude, les chercheurs ont montré une réduction de 69% du risque de rétinopathie, de 70% du risque de maladie rénale et de 57% du risque de neuropathie dans le groupe qui a maintenu des valeurs glycémiques les plus près possible de la normale comparativement au groupe témoin. Au cours des six années, les patients du groupe bien contrôlé ont maintenu une HbA<sub>1c</sub> moyenne de 7,1% comparativement à 9,4% dans le groupe témoin (valeur normale 4%-6%).

Dans cette étude, contrairement à ce qui est généralement observé dans les groupes de traitement intensif, les hypoglycémies et la prise de poids ne se sont pas manifestées significativement ; seulement six patients dans le groupe intensif (GI) et quatre dans le groupe témoin ont eu une ou plusieurs hypoglycémies, et les patients du GI n'ont pas augmenté leur IMC de façon significative. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour le profil lipidique et

la tension artérielle. Le nombre total d'événements majeurs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques était deux fois plus élevé dans le groupe témoin que dans le GI (1,3 comparativement à 0,6/100 patients-années). On ne mentionne pas si cette différence était statistiquement significative.

Une étude d'importance majeure effectuée chez des patients diabétiques de type 2 corrobore aussi l'hypothèse glucose. Il s'agit du UKPDS (1998d) qui a débuté en 1977 et s'est terminé en 1997. L'étude a regroupé plus de 4000 nouveaux patients diabétiques qui ont été recrutés dans 23 centres en Angleterre et qui ont été randomisés dans les groupes de traitement suivants : diète seule (groupe témoin), sulfonylurées, metformine ou insuline (groupes de traitement). Dans chaque groupe de traitement, les patients étaient randomisés à un traitement intensif ou un traitement conventionnel. Pour le traitement intensif, la glycémie à jeun devait être inférieure à 6 mmol/L. Le but du traitement conventionnel était de maintenir une glycémie à jeun  $< 15$  mmol/L. La moitié des patients avait un surplus de poids ( $> 120\%$  de leur poids idéal) ce qui rejoint davantage le profil des patients nord-américains. L'échantillon à l'étude était suffisamment grand pour fournir des données sur les événements microvasculaires et macrovasculaires.

L'étude s'est terminée après une durée médiane de suivi de 11 ans (6-20). Après neuf années, la différence d'HbA<sub>1c</sub> entre le traitement intensif et le traitement conventionnel était de 0,9% (7,0% vs 7,9%,  $p=0,0001$ ), avec aucune différence entre les groupes traités avec insuline, sulfonylurées ou metformine. Le traitement intensif a permis une diminution du risque de complications microvasculaires de 25%. Des analyses épidémiologiques des données obtenues ont montré une relation linéaire entre le risque de complications microvasculaires et le niveau de glycémie, tel



que pour chaque 1% de diminution de l'HbA<sub>1c</sub> (exemple de 9% à 8%), il y avait une réduction de 37% du risque de complications microvasculaires, les diminutions les plus importantes étant observées chez les patients atteignant une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 6,0% ( $p<0,0001$ ) (Stratton et al. 2000). Ces résultats confirment que la diminution de la glycémie est bénéfique chez les patients diabétiques de type 2 pour ce qui est des complications microvasculaires.

Une diminution du risque relatif d'infarctus du myocarde de 16% a été observée dans le groupe de traitement intensif ( $p=0,052$ ). Il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes pour le risque d'angine, d'AVC, d'amputation ou de décès dû à une maladie vasculaire périphérique (UKPDS Group 1998d). Les analyses épidémiologiques ont montré que pour chaque 1% de réduction de l'HbA<sub>1c</sub>, il y avait une diminution de 14% du risque d'infarctus du myocarde ( $p<0,0001$ ) (Stratton et al. 2000). Même si ces résultats montrent une relation entre le niveau de glycémie et les complications macrovasculaires, la relation causale n'est pas encore clairement démontrée.

Comme c'est généralement le cas, les patients du groupe traité intensivement ont gagné 2,9 kg de plus que le groupe conventionnel et les taux annuels d'hypoglycémie majeure étaient de 1,4% et 0,7% respectivement dans le GI et GC.

Les résultats de ces études randomisées et contrôlées sur le traitement intensif montrent bien qu'en gardant la glycémie près des valeurs normales, on diminue les risques de complications microvasculaires autant chez les patients diabétiques de type 1 que de type 2. Le UKPDS (1998d) a également démontré l'équivalence des sulfonylurées, de la metformine et de l'insuline dans la

diminution du risque de ces complications chez les types 2. Il faut aussi tenir compte des aspects négatifs reliés au traitement intensif qui sont le risque augmenté d'hypoglycémie et le gain de poids.

Les maladies touchant les artères coronaires, cérébrales et périphériques sont une source beaucoup plus importante de morbidité et de mortalité que les complications microvasculaires chez les patients diabétiques de type 2 (Geiss et al. 1995). On peut s'attendre à ce qu'une amélioration du contrôle glycémique amène une diminution du risque de maladies cardiovasculaires (The DCCT Research Group 1993; UKPDS Group 1998d; Stratton et al. 2000). Néanmoins, on ne peut encore établir la proportion du risque qui serait due à l'hyperglycémie comparativement à d'autres facteurs associés à l'hyperglycémie tels l'obésité, l'HTA et la dyslipidémie (Eckel 1999). Comme il n'a pas encore été établi de façon claire que l'hyperglycémie est associée aux complications macrovasculaires chez les patients diabétiques de type 2, et que ces patients décèdent encore majoritairement de ces maladies (Nathan et al. 1997), un contrôle agressif des facteurs de risque est recommandé.

### **2.1.2 La dyslipidémie**

Les patients diabétiques de type 2 qui n'ont jamais fait d'infarctus du myocarde ont les mêmes risques d'infarctus que les patients non diabétiques qui en ont déjà fait un, ce qui suggère qu'un traitement agressif destiné à réduire les taux de cholestérol peut être aussi efficace que chez les patients non diabétiques post-infarctus (Haffner et al. 1998). Les études de prévention secondaire ont reçu davantage d'attention que les études de prévention primaire (Shepherd 1995). Jusqu'à maintenant, trop peu de patients diabétiques ont été inclus dans les études de prévention primaire

pour tirer des recommandations fermes, bien que les résultats d'études en cours sur la diminution des taux de cholestérol et impliquant des patients diabétiques devraient aider à répondre à cette importante question (Armitage 1999).

L'étude de prévention secondaire 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 1997) a été effectuée chez 4444 patients avec des niveaux élevés de LDL cholestérol ( $> 4,80$  mmol/L) et faibles de triglycérides ( $\leq 2,5$  mmol/L). L'objectif était d'évaluer les effets de la diminution des taux de cholestérol par une statine comparée à un placebo. Une analyse du sous-groupe de 202 patients diabétiques a montré une diminution de 37% des taux de LDL cholestérol et un risque relatif de 0,45 de maladies cardiovasculaires ( $p=0,002$ ), des diminutions plus importantes que dans le groupe non diabétique.

Les résultats d'un sous-groupe de patients diabétiques de l'étude CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators 1996) ont montré des effets similaires à l'étude 4S. L'étude CARE a été effectuée chez des patients avec un taux moyen de LDL cholestérol de 3,60 mmol/L. Chez les 586 patients diabétiques avec maladies cardiovasculaires, une diminution de 25% du risque d'événements cardiovasculaires a été observée dans le groupe traité avec une statine comparativement au groupe placebo ( $p=0,05$ ).

L'étude LIPID (The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998) a aussi montré une diminution non significative de 19% des décès par maladies cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde non fatal dans le sous-groupe de 782 patients diabétiques traités avec une statine comparativement au groupe placebo. Les auteurs

rapportent que l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter le changement dans ce sous-groupe de patients.

Ces études de prévention secondaire montrent donc que la diminution des niveaux de LDL cholestérol a des effets très favorables sur les maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. De plus, bien que l'élévation des triglycérides et la baisse du niveau de HDL cholestérol aient été impliquées comme facteurs de risque des maladies cardiaques, ceci demeure controversé et peu d'études majeures en ont évalué les effets directs (Haim et al. 1999).

Une étude scandinave de prévention primaire regroupant 4081 hommes, dont 135 avec diabète de type 2, a montré une diminution de l'incidence des maladies coronariennes chez les hommes diabétiques traités avec un fibrate (gemfibrozil) comparativement au groupe témoin (3,4% vs 10,5%) mais la différence n'était pas statistiquement significative (Koskinen et al. 1992).

La récente étude randomisée DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators 2001) a évalué les effets du fénofibrate (200 mg) comparativement à un placebo, chez 418 patients avec diabète de type 2 ayant un bon contrôle glycémique ( $HbA_{1c} = 7,5\%$ ) et de légères anomalies des lipoprotéines durant un suivi de trois ans. La moitié des patients présentaient une histoire de maladie cardiaque à leur entrée dans l'étude. Le groupe traité avec le fénofibrate a amélioré de façon significative les variables du bilan lipidique comparativement au groupe placebo : cholestérol total (-10 vs 0%,  $p < 0,0001$ ), LDL cholestérol (-6 vs 0%,  $p < 0,0001$ ), HDL cholestérol (8 vs 1%,  $p < 0,0001$ ) et triglycérides (-29 vs 1%,  $p = 0,0001$ ). En combinant tous les événements cardiaques (décès, infarctus du myocarde, angioplastie coronarienne, pontage

coronarien), 38 patients du groupe fénofibrate, comparativement à 50 patients du groupe placebo, ont connu un événement mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

L'étude SENDCAP (Elkeles et al. 1998) a été menée chez 164 patients avec diabète de type 2 qui n'avaient pas d'histoire de maladie cardiovasculaire. Les sujets ont été randomisés pour recevoir le bésafibrate (400 mg) ou le placebo en plus de leur traitement habituel pour le diabète et ont été suivis pendant trois ans. Les patients qui ont reçu le bésafibrate, comparativement aux patients qui ont reçu le placebo, ont montré une diminution des concentrations de triglycérides (-32 vs 4%,  $p=0,001$ ), de cholestérol total (-7 vs -0,3%,  $p=0,004$ ) et du ratio cholestérol total/HDL (-12 vs -0,0%,  $p=0,001$ ), et une augmentation du HDL cholestérol (6 vs -2%,  $p=0,02$ ). Malgré l'amélioration de la dyslipidémie, aucune différence n'a été observée dans la progression des maladies vasculaires évaluée par une méthode ultrasonique. Les auteurs rapportent cependant une diminution des événements cardiaques "définis" (infarctus du myocarde ou changement ischémique probable sur l'ECG de repos) en faveur du groupe traité avec le bésafibrate comparativement au groupe placebo (7 vs 23%,  $p=0,01$ ) ce qui suggère que le bésafibrate pourrait amener une diminution de l'incidence des maladies cardiaques.

Une étude de prévention secondaire effectuée chez 2531 hommes ayant une faible concentration de HDL cholestérol ( $< 1,0$  mmol/L) et une concentration de LDL cholestérol  $< 3,6$  mmol/L, a comparé l'utilisation du gemfibrozil (1200 mg) à un placebo sur une période d'environ cinq ans (Rubin et Peyrot 1999). L'objectif principal de l'étude était la survenue d'infarctus du myocarde et les décès de causes coronariennes. Après un an de suivi, la concentration de HDL cholestérol était 6% plus élevée dans le groupe gemfibrozil comparativement au groupe placebo ( $p<0,001$ ) et

le taux de triglycérides 31% plus faible ( $p < 0,001$ ). Ces différences significatives se sont maintenues tout au long de l'étude. Le taux de LDL cholestérol n'a pas changé entre les deux groupes. Le gemfibrozil était associé à une réduction de 22% d'infarctus du myocarde ou de décès par maladies cardiaques ( $p = 0,006$ ). Une analyse d'un sous-groupe de patients diabétiques ( $n = 627$ ) a montré une diminution de 24% d'infarctus ou de décès regroupés ( $p = 0,05$ ) entre le groupe traité et le groupe avec placebo. On ne rapporte pas les valeurs de HDL cholestérol et de triglycérides dans ce sous-groupe.

Les études où les statines ont été évaluées ont montré des diminutions significatives des concentrations de LDL cholestérol et des réductions favorables des événements cardiovasculaires. Pour les études évaluant les fibrates, on observe une diminution des taux de triglycérides et une augmentation des concentrations de HDL cholestérol. Il est donc conclu que les fibrates agissent directement sur la dyslipidémie du diabète de type 2.

### **2.1.3 L'hypertension artérielle**

Les résultats du UKPDS ont fait ressortir les bénéfices reliés au contrôle de la tension artérielle chez les patients diabétiques de type 2 hypertendus. L'étude subsidiaire à l'étude principale a démontré, en se servant du captopril (un IEC) ou de l'aténolol (un beta-bloqueur), qu'un contrôle serré de la tension artérielle ( $< 150/85$  mm Hg) réduit significativement le risque de mortalité reliée au diabète comparativement à un contrôle moins serré ( $> 180/105$  mm Hg) (UKPDS Group 1998e). L'étude avait comme objectif de déterminer l'effet du contrôle de la tension artérielle sur les complications macrovasculaires et microvasculaires. La tension artérielle moyenne obtenue dans le groupe avec contrôle serré a été de  $144/82$  mm Hg comparativement à  $154/87$  mm Hg

dans le groupe avec contrôle moins serré ( $p < 0,001$ ). Le contrôle serré a permis une diminution de 32% du risque de mortalité cardiovasculaire, de 44% du risque d'AVC, de 21% d'infarctus du myocarde, de 34% des maladies macrovasculaires combinées, de 37% des maladies microvasculaires et de 56% de cardiomyopathie. Les deux médications ont été aussi efficaces l'une que l'autre pour atteindre les objectifs de traitement. Par contre, la prise de trois hypotenseurs ou plus a été nécessaire pour atteindre ces objectifs (UKPDS Group 1998c). Les chercheurs ont conclu que c'est la diminution de la tension artérielle qui était importante et non le traitement utilisé. Donc pour les patients diabétiques de types 2 hypertendus, le UKPDS a démontré que la tension artérielle devrait être traitée agressivement afin de réduire les risques de complications microvasculaires et macrovasculaires.

Dans le sous-groupe de 1501 patients diabétiques de l'étude Hypertension Optimal Treatment (HOT Study Group 1998) où la tension artérielle était de 169/105 mm Hg au prétest, un contrôle agressif de la tension artérielle a réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs de moitié dans le groupe avec une tension artérielle diastolique (TAD)  $\leq 80$  mm Hg comparé au groupe avec TAD  $\leq 90$  mm Hg ( $p = 0,005$ ). La médication utilisée était un antagoniste du calcium. Dans cette étude, les niveaux de tension artérielle atteints dans les trois groupes de traitement étaient les suivants : environ 144/85 mm Hg dans le groupe avec TAD  $\leq 90$ , 141/83 mm Hg dans le groupe avec TAD  $\leq 85$  et 140/81 mm Hg dans le groupe avec TAD  $\leq 80$ . La mortalité cardiovasculaire était significativement plus faible dans ce groupe. Les AVC ont aussi diminué de 30% dans le groupe où la TAD était la plus basse.

## **2.2 Les recommandations des associations**

Les études présentées précédemment démontrent bien l'importance de garder les valeurs de glycémie, du profil lipidique et de la tension artérielle le plus près possible des valeurs normales chez les patients diabétiques de type 2. Les Associations responsables d'établir les objectifs de traitement du diabète et des maladies associées remettent fréquemment à jour ces objectifs (Meltzer et al. 1998; American Diabetes Association 2001). Ces derniers sont présentés dans le tableau 1 pour les recommandations de l'Association canadienne. Le tableau 2 présente les dernières modifications en rapport avec le profil lipidique et la tension artérielle. Le tableau 3 présente les recommandations de l'Association américaine.



Tableau 1

Normes de l'Association canadienne du diabète (Meltzer et al. 1998)

Variables	NIVEAU		
	Optimal	Sous-optimal	Inadéquat
HbA <sub>1c</sub> (en % de la limite supérieure de la valeur de référence - 6.0%)	≤ 115 (≤ 6,9)	116 – 140 (7,0 – 8,4)	>140 (> 8,4)
Glycémie à jeun	4-7		
Triglycérides			
▪ Diabète ET maladies coronariennes OU 1 autre facteur de risque	< 2,0		
▪ Diabète ET aucun autre facteur de risque	< 3,0		
LDL			
▪ Diabète ET maladies coronariennes OU 3 autres facteurs de risque	< 2,5		
▪ Diabète ET 2 autres facteurs de risque	< 3,5		
▪ Diabète ET 1 autre facteur de risque	< 4,0		
▪ Diabète ET aucun autre facteur de risque	< 5,0		
Tension artérielle	< 130/85		

Tableau 2

Normes de l'Association canadienne du diabète avec les dernières modifications pour le profil lipidique (Fodor et al. 2000) et la tension artérielle (Feldman et al. 1999)

Variables		NIVEAU		
		Optimal	Sous-optimal	Inadéquat
HbA <sub>1c</sub> (en % de la limite supérieure de la valeur de référence - 6.0%)	%	≤ 115 (≤ 6,9)	116 – 140 (7,0 – 8,4)	>140 (> 8,4)
Glycémie à jeun	mmol/L	4-7		
Triglycérides	mmol/L	< 2,0		
LDL	mmol/L	< 2,5		
Tension artérielle	mm Hg	< 130/80		

Tableau 3

Normes de l'Association américaine du diabète (American Diabetes Association 2001)

Variables		NIVEAU	
		OPTIMAL	Requiert une action
HbA <sub>1c</sub>	%	< 7	>8
Glycémie à jeun	mmol/L	4,4 – 6,7	< 4,4 ou > 7,7
Triglycérides	mmol/L	< 2,30	
LDL	mmol/L	< 2,60	
HDL	mmol/L	> 1,15	
Tension artérielle	mm Hg	< 130/80	

### **2.3 Les recommandations ne sont pas suivies**

Malgré les recommandations établies par les associations et basées sur des essais cliniques randomisés, et malgré une meilleure compréhension de la pathophysiologie des mécanismes hyperglycémiques et la disponibilité d'une large variété de traitements, le diabète de type 2 et ses maladies associées demeurent mal contrôlés (Kenny et al. 1993; Marrero 1994; Harris 1996; Tseng 1996; Worrall et al. 1997; Herman et al. 1998; Bo et al. 1999; Tabak et al. 1999; Dalewitz et al. 2000; Harris 2000; Overland et al. 2000). L'incapacité à atteindre des objectifs adéquats de glycémie est en partie reliée à une perception incorrecte de la maladie de la part du personnel médical et aussi des patients ; le diabète de type 2 est souvent perçu comme la forme légère de la maladie, moins sérieuse que le diabète de type 1, qui vaut moins la peine qu'on s'en occupe (Kenny et al. 1993; The QuED Study Group-quality of care outcomes in type 2 diabetes 2001). Il faut cependant bien comprendre que le diabète de type 2 peut, sous plusieurs rapports, être davantage associé à la morbidité et à la mortalité en raison de la présence des multiples facteurs de risque cardiovasculaires apportés.

Plusieurs études rapportent qu'il existe des écarts entre les recommandations des associations et les soins apportés aux personnes diabétiques (Marrero 1994; Harris 1996; Worrall et al. 1997; Dalewitz et al. 2000; Harris 2000). Ces études ont été la plupart du temps effectuées auprès des médecins de famille. Marrero (1994) a répertorié 12 études américaines qui ont évalué les soins apportés aux personnes diabétiques en regard des recommandations de l'Association américaine du diabète. Des questionnaires postaux et des interviews téléphoniques adressés aux médecins ou aux patients ont été employés pour recueillir les données. Selon les études, entre 68 et 2800 médecins et entre 600 et 2400 patients ont répondu aux questionnaires ou interviews.

L'auteur rapporte que la mesure de la tension artérielle, du poids et de la taille est généralement fait par plus de 95% des médecins lors de l'examen physique. Paradoxalement, dans une de ces études, seulement 66% des médecins ont dit que traiter l'HTA était considéré comme "extrêmement important" pour eux. Pour ce qui est de l'évaluation du contrôle glycémique, la mesure de la glycémie veineuse au lieu de la mesure de l'HbA<sub>1c</sub> était grandement utilisée. Une des études rapporte qu'un test de glycémie était fait ou demandé dans 62,7% des visites. Pour ce qui est du bilan lipidique, 92% des patients diabétiques de type 2 sont évalués à jeun une fois par année. En ce qui concerne l'auto-contrôle de la glycémie, les médecins ont mentionné que seulement 32% de leurs patients vérifient leur glycémie et qu'ils ne prescrivent l'auto-contrôle de la glycémie que chez 63% de leurs patients. On peut donc s'attendre à ce que la proportion de patients qui le pratique vraiment soit plus faible. Les résultats suggèrent aussi que les patients diabétiques de type 2 reçoivent un traitement moins agressif et moins de services préventifs que les patients diabétiques de type 1.

L'âge du médecin, sa spécialité et son lieu de pratique influencent son comportement à suivre les recommandations. Marrero (1994) mentionne aussi que certains biais liés à l'échantillon peuvent modifier les résultats. En particulier, les répondants aux questionnaires tendent à avoir plus d'intérêt sur le sujet examiné et surestiment leur performance comparativement aux non-répondants (Kanuk et Berenson 1975). Ceci suggère que les déviations dans la qualité des soins peuvent être plus importantes chez les médecins qui n'ont pas répondu.

L'étude de Harris (1996) effectuée aux États Unis rapporte que 66% des patients diabétiques de type 2 traités à l'insuline et 62,3% des patients non traités à l'insuline suivent une diète pour

traiter leur diabète. Seulement 24,5% de ceux traités à l'insuline et 18,6% de ceux non traités à l'insuline ont vu une diététiste dans l'année. En ce qui concerne l'éducation, 48,9% et 23,7% des patients diabétiques de type 2 traités à l'insuline et non traités à l'insuline avaient reçu un enseignement relatif au diabète. Pourtant, les Associations canadienne et américaine du diabète recommandent que tous les patients reçoivent un enseignement (Meltzer et al. 1998; American Diabetes Association 2001). Des études ont montré que l'éducation du patient peut résulter en une augmentation de la fréquence de l'auto-contrôle de la glycémie, une meilleure observation au traitement, une glycémie améliorée et une diminution de l'incidence des complications (Brown 1990; Coonrod et al. 1994).

En 1994, une étude a été menée au Canada (Worrall et al. 1997), plus spécifiquement à Terre Neuve dans dix cliniques de médecins de famille afin d'évaluer l'observance des médecins aux recommandations de l'Association canadienne du diabète (Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board 1992). Les résultats démontrent que seulement 53% des patients avaient eu une mesure de leur HbA<sub>1c</sub> au cours de la dernière année. La moyenne du cholestérol total était de 6,05 mmol/L (42% avec une valeur compromise), de 0,95 mmol/L pour le HDL cholestérol (31% avec une valeur compromise) et de 3,57 mmol/L pour les triglycérides (57% avec une valeur compromise). Tous les patients avaient eu leur tension artérielle mesurée mais 50% souffraient d'HTA. Le poids était documenté dans 98% des cas. 56,8% des patients disaient posséder et utiliser un glycomètre pour mesurer leur glycémie et seulement 41,5% des patients avaient été référés à une diététiste.

Selon Cowie et Harris (1995) et d'après des valeurs d'études provenant des États Unis, les

objectifs de traitement sont loin d'être atteints : le niveau moyen de glycémie à jeun des patients est de 10 mmol/L et celui de la glycémie post-prandiale de 15 mmol/L. Approximativement 74% des patients sont hypertendus ( $> 140/90$  mm Hg) et 71% des patients ont des niveaux de cholestérol total supérieur au niveau de risque acceptable.

Toutes ces études suggèrent donc qu'il existe de nombreux manquements aux recommandations et que le diabète de type 2 est souvent perçu comme une maladie de moindre importance. Ces conclusions observées en Amérique du Nord s'appliquent également à d'autres populations diabétiques à travers le monde (Tseng 1996; Herman et al. 1998). Il semble donc nécessaire d'intensifier le traitement du diabète de type 2 pour améliorer ces paramètres afin de diminuer la morbidité et la mortalité qui y sont associées.

## **CHAPITRE III**

### **MODÈLE THÉORIQUE**

#### **3.1 Le DCCT**

En 1974, le Congrès des États Unis a voté la loi “National Diabetes Mellitus Research and Education Act”. Cette loi demandait au directeur de l’Institut National de la Santé d’établir une commission nationale sur le diabète chargée de formuler un plan à long terme pour combattre cette maladie. En 1975, la commission mentionnait dans son rapport que le diabète était un problème de santé majeur. Elle recommandait plus spécifiquement que le National Heart, Lung and Blood Institute et le National Institute of Arthritis, Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases (NIADDK) initient et supportent un essai clinique de cinq ans pour évaluer les effets du traitement sur le développement des complications microvasculaires et macrovasculaires chez les patients diabétiques de type 1. La commission a suggéré que l’étude proposée puisse impliquer deux groupes de traitement : un groupe de comparaison traité avec une ou deux injections d’insuline par jour et un groupe traité plus intensivement avec deux injections d’insuline par jour ajustées périodiquement dans le but de maintenir la glycémie préprandiale inférieure à 10 mmol/L (The DCCT Research Group 1986).

Entre 1975 et 1980, plusieurs développements dans différents domaines ont affecté la nature de l’essai clinique proposé initialement : la mesure de l’HbA<sub>1c</sub>, l’auto-contrôle de la glycémie (avènement des glycomètres), l’insulinothérapie intensive chez les patients motivés et le développement de techniques pour évaluer la rétinopathie. En se basant sur ces développements et après de nombreuses consultations, le NIADDK a suggéré que deux questions soient

évaluées dans l'essai clinique : 1- Est-ce qu'un programme de traitement intensif peut prévenir ou retarder l'apparition de la rétinopathie? 2- Est-ce qu'une telle intervention prévient la progression de la rétinopathie ?

Quatre phases ont été planifiées pour mener à bien l'étude connue sous le nom de "DCCT" : 1- la planification (1982-1983), 2- l'étude de faisabilité (1984-1985), 3- l'essai clinique (1983-1993) et 4- l'analyse des résultats. Durant la phase de planification, d'autres études ont montré que la durée et le degré d'hyperglycémie étaient associés au développement des maladies microvasculaires et à la neuropathie, et des travaux ont démontré que de courtes périodes d'un bon contrôle de la glycémie amenaient des améliorations des lipides sanguins, de la conduction nerveuse, de diverses mesures de coagulation sanguine, de la filtration rénale et de la microalbuminurie (The DCCT Research Group 1986). Cependant, plusieurs études avaient des faiblesses méthodologiques : petite taille d'échantillon, absence de randomisation, études transversales. L'essai clinique randomisé et contrôlé a donc été entrepris pour démontrer qu'il y avait vraiment une relation causale entre la réduction de l'hyperglycémie et la diminution du risque de complications.

### **3.1.1 Objectif principal**

Le DCCT avait pour but principal de déterminer si un traitement intensif pouvait prévenir le développement de la rétinopathie chez des patients diabétiques de type 1 sans rétinopathie (prévention primaire), et de vérifier si le traitement intensif affectait la progression de la rétinopathie chez des patients diabétiques de type 1 où elle venait d'être diagnostiquée (prévention secondaire) (The DCCT Research Group 1987).



### **3.1.2. Objectifs secondaires**

Étudier l'impact du traitement intensif sur les fonctions rénale, neurologique, cardiovasculaire, neuropsychologique ainsi que sur la qualité de vie et 2- analyser les effets.

Il avait aussi été décidé de façon délibérée que l'intérêt principal du DCCT était l'atteinte du contrôle glycémique et non les méthodes avec lesquelles on y arrivait. Donc, ni les moyens explicites employés pour corriger la déficience en insuline, ni leurs effets indépendants possibles sur les complications n'ont été l'objet de l'essai (The DCCT Research Group 1986).

1441 patients ont été recrutés dans 28 centres américains et un centre canadien (Toronto) entre 1983 et 1989. Les patients avaient entre 13 et 39 ans, étaient principalement de race blanche (96%), ne souffraient pas d'HTA ni de dyslipidémie et n'avaient pas de complications liées au diabète sauf dans la deuxième cohorte (de prévention secondaire). Les patients étaient également hautement motivés (The DCCT Research Group 1993).

Les patients ont été divisés en deux cohortes : 1- durée du diabète de un à cinq ans sans rétinopathie (n=726) et 2- durée du diabète de un à 15 ans avec rétinopathie légère à modérée (n=715). Dans chaque cohorte, les patients ont été randomisés au groupe de traitement intensif ou conventionnel (GC) (Cohorte no 1 : GI n=378, GC n=348. Cohorte no 2 : GI n=352, GC n=363). Au début de l'étude, les valeurs moyennes d'HbA<sub>1c</sub> des quatre groupes étaient les suivantes : 8,8±1,7%, 8,8±1,6%, 8,9±1,5% et 9,0±1,5%, donc sans différence significative entre les groupes.

### **3.1.3 Traitement intensif**

Le traitement intensif consistait à maintenir la glycémie à des valeurs les plus près possible de la normale pour avoir une  $HbA_{1c} < 6,05\%$  (valeur considérée comme normale) grâce aux moyens suivants : administrer l'insuline avec trois injections quotidiennes ou plus d'insuline ou avec des pompes portables; suivre une diète individuelle calculée pour maintenir le poids entre 90 et 120% du poids idéal (approximativement 45%-55% de glucides, 30% de lipides et cholestérol  $< 600$  mg/jour) avec une emphase sur la consommation régulière et constante de calories et de glucides, et des visites fréquentes avec la diététiste; effectuer des visites hebdomadaires jusqu'à ce que l' $HbA_{1c}$  soit dans les limites définies; visites mensuelles par la suite mais contacts téléphoniques maintenus toutes les semaines; effectuer l'auto-contrôle de la glycémie quatre fois/jour et à 3h00 une fois par semaine; recevoir une éducation de base sur le diabète et l'exercice physique.

### **3.1.4 Traitement conventionnel**

Le traitement conventionnel consistait à maintenir une  $HbA_{1c} < 13,11\%$  tout en assurant le bien-être clinique du patient ce qui se définissait par une absence de symptômes attribuables à la glycosurie et l'hyperglycémie, une absence d'hypoglycémies (fréquentes ou sévères), une absence de cétonurie, un développement normal pour les adolescents et le maintien d'un poids santé chez tous les sujets. Les moyens suivants ont été utilisés pour y arriver : suivre la même diète que le GI mais avec des contacts moins fréquents avec la diététiste; effectuer des visites tous les trois mois au centre de recherche, les résultats de l' $HbA_{1c}$  n'étaient pas connus à moins que le résultat soit  $> 13,11\%$  et que l'équipe soignante doive intervenir pour diminuer la glycémie; effectuer l'auto-contrôle de la glycémie quatre fois/jour; recevoir un programme éducatif tous les deux ans couvrant les sujets suivants : traitement des maladies courantes,

hygiène, soins des pieds, réactions hypoglycémiques, techniques d'injections et d'auto-contrôle et bienfaits de l'exercice physique.

### **3.1.5 Résultats**

Il avait été prévu que l'étude allait durer dix ans, mais en juin 1993, après en moyenne 6,5 années de suivi (3-9 ans), le comité indépendant de traitement des données de l'étude a déterminé que les résultats de l'essai amenaient la preuve qu'il pouvait être arrêté (The DCCT Research Group 1993). L'étude a été complétée par 99% des patients et plus de 95% ont complété tous les examens prévus. Six mois après le début de l'étude, l'HbA<sub>1c</sub> du GI a diminué à son plus bas niveau et une différence significative s'est maintenue entre la moyenne de l'HbA<sub>1c</sub> du GI et du GC tout au long de l'étude (GI : 7,2%, GC : 9,1%,  $p < 0,001$ ). Bien que 44% des patients du GI aient atteint l'objectif de 6,05% ou moins au moins une fois durant l'étude, seulement 5% ont maintenu leur taux constamment à cette valeur. La moyenne des profils de glycémie mesurés quatre fois par année (sept glycémies par jour) donne une valeur de  $8,6 \pm 1,7$  mmol/L dans le GI et  $12,8 \pm 3,1$  mmol/L dans le GC ( $p < 0,001$ ) (The DCCT Research Group 1993). Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 4. Les significations statistiques rapportées résultent de comparaisons inter-groupe (GI vs GC) dans chacune des deux cohortes.

Tableau 4

Résultats de l'étude du DCCT (The DCCT Research Group 1993)

	Diminution du risque en % (intervalle de confiance 95%)		
Variabes	Cohorte 1 Prévention primaire	Cohorte 2 Prévention secondaire	Total
Rétinopathie	76% (62-85) p0,002	54% (39-66) p0,002	63% (52-71) p0,002
Néphropathie	34% (2-56) p=0,04	43% (21-58) p=0,001	39% (21-52) p0,002
Neuropathie	69% (24-87) p0,006	57% (29-73) p0,001	60% (38-74) p0,002
Maladies macrovasculaires			41% (-10 - 68) NS

L'âge relativement jeune des sujets, la courte durée du diabète et le nombre peu élevé d'événements ont rendu difficile la détection de différences significatives pour les maladies macrovasculaires. Dans le GI, le développement d'hypercholestérolémie, définie par une concentration sérique de LDL cholestérol > 4,14 mmol/L, a été réduit de 34% (7-54 IC 95%) dans les deux cohortes combinées. Lorsque tous les événements majeurs cardiovasculaires et vasculaires périphériques ont été regroupés, une diminution non significative du risque de maladies macrovasculaires de 41% (-10 - 68 IC 95%) a été observée.

Le taux de mortalité ne diffère pas significativement entre les deux groupes. Par contre, l'incidence des hypoglycémies sévères est trois fois plus élevée dans le GI ( $p<0,001$ ). Il n'y a pas eu de décès ou d'infarctus du myocarde directement attribuable aux hypoglycémies. Deux

accidents de voiture sont survenus (un dans chaque groupe) où une hypoglycémie a pu être en cause. Les hypoglycémies ont pu être responsables de 54 hospitalisations pour traiter 40 patients dans le GI comparativement à 36 pour traiter 27 patients dans le GC. Malgré le risque augmenté d'hypoglycémie avec un traitement intensif, les auteurs mentionnent que les avantages reliés à la diminution des complications microvasculaires et neurologiques valent que le traitement intensif soit appliqué.

Le gain de poids a été un aspect négatif dans le GI avec une augmentation de 33% du risque ajusté d'avoir un surplus de poids (>120% du poids idéal) : 12,7 cas par 100 patients-années dans le GI comparativement à 9,3 dans le GC. Cinq ans après le début de l'étude, les patients du GI avaient en moyenne gagné 4,6 kg de plus que les sujets du GC.

En ce qui concerne la qualité de vie, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes malgré la rigueur du traitement dans le GI (The DCCT Research Group 1996).

### **3.2 Extrapolations des résultats du DCCT aux patients diabétiques de type 2**

Bien que la pathophysiologie du diabète de type 1 implique un défaut de la sécrétion d'insuline de cause généralement auto-immune et que la pathophysiologie du diabète de type 2 s'explique par la résistance à l'insuline accompagnée d'une déficience relative en insuline impliquant des facteurs de risque génétiques et environnementaux, la pathophysiologie des maladies microvasculaires diabétiques des deux types de diabète semble similaire (Kahn 1994). Dans ces conditions, plusieurs chercheurs ont pensé que les résultats du DCCT, dans la prévention ou le ralentissement des complications microvasculaires, étaient applicables au diabète de type 2

(Eastman et al. 1993; Lasker 1993; Lebovitz 1994).

Les deux études de traitement intensif sur le diabète de type 2 présentées précédemment, l'étude japonaise (Ohkubo et al. 1995) et le UKPDS (1998d), ont effectivement démontré les effets positifs associées aux valeurs de glycémie les plus près possible de la normale.

### **3.3 Explications sur l'intensification du traitement dans le DCCT**

L'intensification du traitement dans le DCCT a impliqué une augmentation de la fréquence des visites, des contacts téléphoniques, des consultations nutritionnelles, de l'auto-contrôle de la glycémie et des injections d'insuline pour améliorer les niveaux d'HbA<sub>1c</sub>. L'intensification a donc impliqué une augmentation de la fréquence et des ajustements des éléments de la thérapie conventionnelle déjà existante (Pollet et El-Kebbi 1994). Plusieurs auteurs ont mentionné que le traitement intensif devrait également s'appliquer au diabète de type 2 (Pollet et El-Kebbi 1994; Nathan 1995; Clark et Vinicor 1996; Vinik et Richardson 1997).

Il faut cependant nuancer le terme "traitement intensif" car dans les écrits cliniques ou scientifiques, il réfère la plupart du temps en l'administration de multiples doses quotidiennes d'insuline. La base du traitement intensif demeure cependant la même peu importe la définition qui lui est donnée : il s'agit d'un traitement qui contribuera à garder les valeurs de la glycémie les plus près possible des valeurs normales.

Pollet et El-Kebbi (1994) et Clark et Vinicor (1996) ont élaboré ce que pourrait être un traitement intensif pour les patients diabétiques de type 2. Ce traitement devrait viser à garder les valeurs de

glycémie les plus près possible des valeurs normales, et il devrait aussi s'attaquer aux maladies associées au diabète de type 2, l'HTA et la dyslipidémie. L'intensification du traitement impliquerait tous les membres de l'équipe soignante : médecin, infirmière, diététiste, spécialiste du comportement et possiblement un éducateur physique. Le patient devrait bénéficier d'un suivi serré avec l'équipe multidisciplinaire incluant des visites et des contacts téléphoniques fréquents de façon à pouvoir évaluer ses progrès, recevoir une rétroaction et avoir un ajustement précis des soins qui lui sont administrés. Un des aspects les plus importants de ce traitement serait l'éducation du patient afin qu'il puisse bien comprendre l'importance de chacun des éléments du traitement. Celui-ci devrait être axé sur la diète et l'exercice physique de façon à ce que si ces interventions ne réussissent pas à normaliser les valeurs de la glycémie, des lipides et de la tension artérielle, la pharmacothérapie utilisée se limitera à de faibles doses de médicaments.

En se basant sur des études cliniques et d'observation, Eastman et al. (1997) ont élaboré un modèle de complications pour analyser les effets sur la santé et les coûts du traitement du diabète de type 2 avec comme objectif la normoglycémie. Selon ces auteurs, en maintenant l'HbA<sub>1c</sub> des patients à 7,2% (valeur de référence 4,0%–6,0%) en traitant intensivement leur maladie, on réduit l'incidence de cécité, de maladie rénale et d'amputation des membres inférieurs de 72%, 87% et 67% respectivement, et la durée de vie augmente de 1,39 années. Les coûts du traitement intensif sont presque deux fois plus élevés que les coûts du traitement conventionnel mais sont partiellement compensés par une réduction des coûts reliés aux complications. L'intervention est considérée comme faisant partie des interventions rentables.

Ces idées s'appliquent aussi aux maladies associées au diabète. Le UKPDS (1998a) a montré

qu'un contrôle serré de la tension artérielle chez les patients diabétiques de type 2 hypertendus réduit substantiellement le coût des complications, augmente la survie et l'intervalle de temps sans complications, et a un ratio coût-efficacité comparable à plusieurs programmes de soins. L'étude 4S a aussi montré que la simvastatine réduit significativement les hospitalisations reliées aux maladies cardiovasculaires et la durée des hospitalisations chez les patients diabétiques (Herman et al. 1999).

La problématique présentée a montré que les patients diabétiques de type 2 ont des valeurs de glycémie, de tension artérielle et de lipides sanguins supérieures aux objectifs de traitement recommandés par les associations. Par contre, ces valeurs peuvent être abaissées afin de diminuer les risques de complications reliés au diabète, et une intensification du traitement a été proposée afin d'y arriver. La recension des études qui suit permettra donc d'apprécier les différents types de traitements qui ont été proposés jusqu'à maintenant.



## **CHAPITRE IV**

### **RECENSION DES ÉCRITS**

La diète et l'exercice physique constituent les traitements de base de l'hyperglycémie, de la dyslipidémie et de l'HTA (Meltzer et al. 1998; American Diabetes Association 2001). Ils agissent par la perte de poids (Kelley 1995) et l'augmentation de la sensibilité à l'insuline (Ivy 1997). Il est recommandé d'utiliser ces moyens de deux à quatre mois avant d'ajouter le traitement pharmacologique (Meltzer et al. 1998). Nous allons donc revoir les éléments du traitement qui ont été évalués de façon individuelle (diète ou exercice physique), en combinaison (diète et exercice physique) ou simultanément (diète, exercice physique et médicaments). L'emphasis a été mise sur les études où un traitement intensif a été préconisé.

#### **4.1 Effets de la diète seule**

Lorsque le traitement nutritionnel est fait de façon intensive, le groupe qui bénéficie de cette intervention a habituellement un meilleur contrôle de son diabète. Dans l'étude de Laitinen et al. (1993), 86 patients obèses récemment diagnostiqués et qui avaient reçu un enseignement de base sur le diabète, ont été randomisés au groupe suivant une thérapie nutritionnelle intensive (accès facile à une diététiste, visites avec l'équipe soignante, enseignements plus fréquents) ou au groupe qui recevait un suivi conventionnel. Après un an, le GI avait perdu plus de poids, avait un meilleur contrôle métabolique et un bilan lipidique moins athérogénique que le GC. Du personnel et des ressources adéquates avaient été utilisés pour dispenser les visites fréquentes et régulières au GI tout au long de l'étude.

Dans une autre étude randomisée (Franz et al. 1995), les effets de trois visites nutritionnelles (groupe intensif) à l'intérieur d'une période de six semaines comparativement à une visite de base (groupe conventionnel) ont été évalués. Un autre groupe de patients n'effectuant aucune visite a servi de groupe témoin. Les visites nutritionnelles étaient dispensées par des diététistes. Les patients étaient traités avec diète seule, diète et HGO, diète et insuline ou diète et combinaison d'HGO et d'insuline. Le poids, la glycémie à jeun, l'HbA<sub>1c</sub> et le profil lipidique ont été mesurés au début de l'étude ainsi que trois et six mois plus tard. Le groupe témoin n'a connu aucun changement. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement, mais les améliorations du contrôle glycémique du groupe qui avait effectué trois visites étaient plus importantes (10,5% vs 5,3%). Dans les deux groupes, les améliorations étaient meilleures à trois qu'à six mois. La prise des mesures effectuées à six mois montre des détériorations par rapport aux mesures enregistrées à trois mois. Il est donc possible de penser que les meilleurs résultats à trois mois sont dus au fait que les patients avaient vu la diététiste depuis peu et que des visites plus fréquentes sont nécessaires pour maintenir la motivation chez les patients.

Pringle et al. (1993) ont évalué les variables patient, médecin, pratique et processus de soins pour connaître leurs effets sur le contrôle glycémique chez 318 patients en Grande-Bretagne. À partir de valeurs d'HbA<sub>1c</sub> sélectionnées au hasard, des valeurs moindres ont été observées chez les patients qui avaient accès à une diététiste et une infirmière comparativement à ceux qui n'y avaient pas accès. Dans une analyse multivariée, l'accès à une diététiste avait la plus grande influence sur les valeurs d'HbA<sub>1c</sub>, les réduisant de 1,06% en valeur absolue. Les chercheurs ont conclu qu'améliorer l'accès à une diététiste pouvait être plus efficace que les autres changements

de pratique.

Ces études montrent généralement que si le traitement nutritionnel est fait de façon intensive, le GI a un meilleur contrôle de son diabète que le groupe témoin. On observe aussi que plus les visites sont espacées, moins les bénéfices sont nets. Le suivi intensif demeure un point crucial puisqu'il semble que la diète soit la composante du traitement la plus difficile à suivre pour le patient (Schlundt et al. 1994), la deuxième étant l'exercice physique (Glasgow et al. 1999).

#### **4.2 Effets de l'exercice physique seul**

Le maintien d'une masse maigre suffisante chez le patient avec diabète de type 2 lui permettra d'incorporer quotidiennement l'activité physique à son traitement, celle-ci étant reconnue comme une composante essentielle du traitement du diabète (American Diabetes Association 1995b; Meltzer et al. 1998). En plus de ces effets directs sur l'utilisation du glucose, l'activité physique permet une diminution du tissu adipeux et préserve ou augmente la masse maigre (Blair 1993; Ross et al. 1996) ce qui contribue à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, le tissu musculaire étant le principal responsable de la résistance à l'insuline (DeFronzo 1988). Cette résistance est associée à plusieurs anomalies rencontrées chez le patient diabétique de type 2 dont l'hyperinsulinémie, l'accumulation de tissu adipeux viscéral, l'hypertriglycémie, la diminution des concentrations de HDL cholestérol, l'augmentation des concentrations d'apolipoprotéine B et l'augmentation de la proportion des particules petites et denses de LDL cholestérol (Després 1997). En ce sens, l'activité physique représente un moyen à privilégier car elle peut agir à différents niveaux : par la diminution de la résistance à l'insuline (Devlin 1992; Ivy 1997) et par la perte de tissu adipeux viscéral qui est associée aux améliorations des

métabolismes glucidique et lipidique (Després et Lamarche 1994).

Des séances d'exercice physique d'endurance sont associées à une augmentation de l'oxydation des lipides et de l'utilisation des réserves de glycogène et elles améliorent la sensibilité à l'insuline pour une période de 48 à 72 heures (National Institutes of Health 1997). L'exercice physique de musculation a aussi démontré des bénéfices importants dont une amélioration du profil lipidique, de la tension artérielle, de la résistance à l'insuline, de la tolérance au glucose et du contrôle glycémique (Soukup et Kovaleski 1993).

En fait, il ne faut pas viser à augmenter la capacité cardiovasculaire à travers des exercices de forte intensité mais plutôt chercher à produire une augmentation de la dépense énergétique de façon quotidienne ce qui mènera éventuellement à une perte de poids et aux effets qui y sont associés relativement aux métabolismes glucidique et lipidique (Goodyear et Kahn 1998). Il faut donc chercher à atteindre un grand volume d'activité physique plutôt que de mettre l'accent sur l'intensité.

Plusieurs études ont évalué les effets d'un programme d'exercice physique, la plupart du temps de nature aérobie, sur le contrôle métabolique des patients diabétiques de type 2. La durée de ces études varie de deux semaines à plusieurs mois. Les Associations canadienne et américaine du diabète ayant recommandé que la diète et l'exercice physique soient utilisés pendant deux à quatre mois avant d'introduire le traitement pharmacologique, la recension des écrits a porté sur les études de deux mois ou plus.

Ruderman et al. (1979) ont étudié les effets de trois à six mois de séances d'exercice physique

pratiquées cinq fois par semaine sur bicyclette ergométrique pendant 24 à 30 minutes chez six patients volontaires modérément obèses et traités avec diète seule. L'entraînement a augmenté la tolérance au glucose tel que le démontre l'augmentation de la clairance du glucose après une injection de glucose intraveineux mesurée six jours après la fin de l'entraînement. Ces effets ont été perdus lorsque cette variable a été mesurée huit jours plus tard. L'importance de la régularité des séances d'exercice physique doit donc être soulignée ici. Les niveaux de triglycérides et de cholestérol total ont été mesurés chez cinq sujets et ils avaient diminué de façon significative. Bien que ces résultats soient encourageants, ils sont très difficilement généralisables en raison de la sélection des sujets, de la petite taille de l'échantillon et de l'absence de groupe témoin.

Krotkiewski et al. (1985) ont évalué l'impact d'une période de trois mois d'entraînement physique (trois séances/semaine, 50 minutes/séance, 80%-90% de la consommation maximale d'oxygène ( $Vo_2max$ ), avec séances supervisées par un éducateur physique) chez 33 patients traités avec des sulfonilurées et 13 sujets témoins obèses. Aucune différence significative n'a été observée pour les taux d'insulinémie et de lipides. Le taux d'utilisation du glucose, mesuré par clamps euglycémiques, s'est amélioré de façon significative ainsi que la  $Vo_2max$ . Toutefois, l'absence de randomisation et la non-comparabilité du groupe témoin limitent l'interprétation des résultats.

Khan et Rupp (1995) ont étudié les effets d'un programme d'exercice physique de 15 semaines chez des patients diabétiques obèses traités par sulfonilurées. Les patients ont été assignés au groupe exercice (n=21) ou au groupe témoin (n=18). Les sujets du groupe exercice se sont entraînés sans supervision trois à cinq fois par semaine pendant 40 à 60 minutes à une intensité

variant de 40% à 60% de leur fréquence cardiaque maximale. À la fin de l'étude, il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes bien que les sujets du groupe exercice aient suivi de près la prescription d'exercice. Par contre, 62% des sujets du groupe exercice avaient diminué leur HbA<sub>1c</sub>, et leur bilan lipidique s'était aussi amélioré de façon significative. Les auteurs ont suggéré qu'une durée plus longue du programme accompagné d'une diète, donc une intensification du traitement, aurait amené une amélioration significative du contrôle glycémique.

Lehmann et al. (1995) ont évalué les effets d'un programme d'exercice physique chez 16 patients diabétiques obèses traités avec HGO et ayant un bon contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub> : 7,5%, valeurs normales = 4,0%-6,4%) comparativement à 13 sujets témoins appariés selon l'âge, le sexe, la durée du diabète et le niveau d'activité physique au début de l'étude. Les sujets du groupe exercice se sont entraînés une fois par semaine sous la supervision d'un éducateur physique et on leur demandait d'effectuer trois autres séances à domicile d'une durée de 30 à 40 minutes à une intensité de 50%-70% de leur fréquence cardiaque maximale. Les sujets ont reçu une diète au début de l'étude mais ni celle-ci ni la médication n'ont changé en cours d'étude. La durée de l'étude était de trois mois suivie d'une autre période de trois mois servant à évaluer le maintien des acquis.

Le ratio des circonférences de la taille et des hanches, le pourcentage de masse grasse, la capacité cardiovasculaire, les niveaux de cholestérol total et de triglycérides ainsi que la tension artérielle systolique se sont améliorés de façon significative dans le groupe exercice entre le début de l'étude et les mesures à trois et six mois, sans changement dans le groupe témoin. On observe donc une diminution des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. L'HbA<sub>1c</sub> n'a pas

changé dans le groupe exercice mais a augmenté dans le groupe témoin. L'étude démontre aussi qu'il est possible d'établir un programme avec un minimum de séances supervisées.

Des résultats positifs sont démontrés dans ces études, mais il existe également plusieurs faiblesses méthodologiques : échantillon de petite taille, absence de groupe témoin ou de randomisation. Les résultats sont aussi différents selon la période de temps écoulée entre la dernière séance d'exercice et la mesure finale des variables étudiées. L'utilisation de différentes variables pour évaluer les effets des programmes rend également plus difficile la comparaison des résultats. Néanmoins, dans l'ensemble, l'exercice physique semble bénéfique et habituellement il améliore les facteurs de risque des complications macrovasculaires.

L'exercice physique de musculation permet aussi d'améliorer le contrôle métabolique mais a été moins évalué que l'entraînement cardiovasculaire aérobie (Soukup et Kovalski 1993). Dans une étude sans randomisation, Honkola et al. (1997) ont montré que des exercices de musculation effectués sous forme de circuit deux fois par semaine pendant cinq mois à une intensité modérée, ont permis d'améliorer de façon significative le profil lipidique de patients diabétiques de type 2 sédentaires. L'HbA<sub>1c</sub> a quelque peu diminué dans le groupe exercice et s'est détériorée dans le groupe témoin rendant la différence statistiquement significative entre les deux groupes. Une autre étude sans randomisation effectuée chez des patients japonais non obèses (Ishii et al. 1998), a montré une augmentation de la sensibilité à l'insuline grâce à un entraînement comprenant neuf exercices de musculation effectués avec 10 à 20 répétitions, cinq fois par semaine pendant quatre à six semaines. Finalement, Eriksson et al. (1998) ont comparé les effets métaboliques d'un programme cardiovasculaire et d'un programme d'exercices de musculation chez 22 sujets

intolérants au glucose. Les sujets qui ont pratiqué le programme d'endurance ont amélioré leur  $VO_2\text{max}$  et le taux d'HDL cholestérol tandis que ceux soumis au programme d'exercices de musculation ont augmenté leur sensibilité à l'insuline.

Il semble donc qu'un programme d'exercice physique pour les patients diabétiques de type 2 devrait combiner des exercices cardiovasculaires et de musculation afin d'optimiser la dépense énergétique et la sensibilité à l'insuline des muscles en action. Ceci permet une amélioration du profil métabolique et diminue les facteurs de risque des complications macrovasculaires. De plus, la combinaison de différents types d'activités influence positivement l'observance au programme d'exercice (Eriksson 1999).

#### **4.3 Effets combinés de la diète et de l'exercice physique**

L'étude randomisée de Wing et al. (1988) a évalué l'impact d'une diète seule et de la combinaison diète-exercice chez 30 patients traités avec diète seule, HGO et/ou insuline. L'intervention a duré 10 semaines et un suivi d'un an a été fait. Dans le groupe diète seule, les sujets avaient trois rencontres d'informations relatives à l'alimentation. Dans le groupe diète-exercice, les patients se rencontraient trois fois par semaine et marchaient sur une distance de trois milles avec l'éducateur physique. Après cette période d'intervention, les deux groupes ont continué d'effectuer leurs rencontres une fois par semaine, puis une fois par mois jusqu'à la fin de l'étude.

Une différence significative a été observée entre les deux groupes pour la dépense calorique à 10 semaines et les sujets du groupe diète-exercice ont maintenu leur dépense calorique jusqu'à la fin



de l'étude tandis que cette variable est demeurée stable tout au long de l'étude dans le groupe diète seule. Comme il n'y a pas eu de différence dans la consommation calorique entre les deux groupes, il semble que ce soit l'exercice physique qui ait fait la différence dans la perte de poids observée. L'HbA<sub>1c</sub> a diminué de façon significative dans les deux groupes à 10 semaines mais davantage dans le groupe diète-exercice. Les taux d'HbA<sub>1c</sub> ont ensuite augmenté mais sont demeurés plus bas dans le groupe diète-exercice ( $10,6\pm0,5\%$ ,  $8,2\pm0,3\%$ ,  $9,2\pm0,5\%$ ) que dans le groupe diète seule ( $10,9\pm0,5\%$ ,  $9,0\pm0,3\%$ ,  $10,1\pm0,4\%$ ). Le même phénomène a été observé pour les taux de cholestérol total, de triglycérides et de HDL cholestérol. À la fin de l'étude, 83% des sujets du groupe diète-exercice contre 38% dans le groupe diète seule avaient diminué leur médication hypoglycémiante ( $p<0,05$ ). Cette diminution est particulièrement étonnante étant donné que les résultats d'HbA<sub>1c</sub> sont demeurés élevés tout au long de l'étude (valeur normale  $6,1\pm0,5\%$ ). Le maintien de la médication aurait probablement contribué à obtenir un meilleur contrôle glycémique. Ceci démontre l'importance de combiner les trois composantes du traitement si l'on veut rejoindre les objectifs thérapeutiques.

Schneider et al. (1992) ont évalué les effets d'un traitement combinant diète et exercice physique dans le cadre d'un programme de modification du style de vie chez 200 hommes et femmes avec diabète de type 2 dont la durée du diabète était d'environ 7 ans comparativement à un groupe témoin de 58 patients sédentaires non diabétiques. Les patients n'étaient pas randomisés. Le programme des sujets du groupe expérimental était basé sur trois composantes : 1- éducation en groupe (10 périodes d'enseignement de deux heures dispensé par le médecin, l'infirmière, la diététiste et/ou l'éducateur physique), 2- la diète (les patients ont rencontré la diététiste à quatre reprises pour améliorer le choix de leurs aliments et la façon de les préparer) et 3- l'exercice

physique (3 à 4 séances/semaine, 40 à 60 minutes/séance sur des exercices électroniques à une intensité variant entre 60 et 75% de la  $Vo_2max$ ). Les séances ont été supervisées durant les six premières semaines du programme. Par la suite, les sujets se sont entraînés à domicile et ils communiquaient avec l'éducateur physique chaque semaine pour ajuster leur programme d'exercice. Les sujets du groupe témoin n'ont bénéficié que du volet exercice physique. Tous les sujets ont été évalués à six semaines, à trois mois, à six mois puis annuellement.

À trois mois, une diminution légère mais significative du poids corporel a été observée. La glycémie à jeun et l'HbA<sub>1c</sub> ont aussi diminué mais ces variables avaient des valeurs moyennes très élevées au début de l'étude ( $11,3\% \pm 0,3\%$ ) ce qui facilite leur diminution. Les niveaux de triglycérides et de tension artérielle ont aussi été réduits et une augmentation de la  $Vo_2max$  a été observée dans les deux groupes. Encore une fois, l'amélioration du profil lipidique et de la tension artérielle militent en faveur de l'exercice physique en diminuant les facteurs de risque des complications macrovasculaires. Un niveau élevé d'abandon (45%) a été observé après trois mois d'entraînement. Un an après le début de l'étude, il ne restait que 10% des sujets dans le programme. Cette proportion de participants a gardé, après un an, les niveaux d'amélioration obtenue à trois mois mais il n'y a pas eu d'autres améliorations après plus d'un an. Les auteurs mentionnent que les facteurs qui ont le plus influencé les sujets à demeurer dans l'étude sont le fait que le patient participe de lui-même et non pas selon les recommandations de son médecin, la participation des époux, être une personne de sexe féminin et être plus âgé. On ne sait pas si les 10 périodes d'enseignement faisant partie de l'intervention du groupe expérimental ont été données à raison d'une par semaine à partir du début de l'étude. Ceci pourrait correspondre à la perte de sujets observée à trois mois.

Dans l'étude de Blonk et al. (1994), 60 sujets obèses diabétiques âgés en moyenne de 59 ans ont été évalués. L'objectif de l'étude était de connaître l'efficacité d'un programme de perte de poids à court et à long terme. Les patients ont été randomisés à un groupe de traitement conventionnel et un groupe de traitement intensif. Des objectifs nutritionnels ont été fixés pour chaque sujet afin de réduire leur consommation calorique de 500 kcal/jour. Les patients du GC visitaient la clinique tous les deux mois et étaient vus par la diététiste et le médecin. Un journal alimentaire de trois jours était complété avant chaque visite et revu par la diététiste. Les patients recevaient des commentaires sur leurs résultats dans le but de les motiver. Le traitement intensif comprenait tous les éléments du traitement conventionnel ainsi qu'une série de 13 rencontres de modification de comportement et trois périodes d'une durée de trois mois de séances supervisées d'exercice (deux fois/semaine pour la période no 1 et une fois/semaine pour les deux autres périodes, à 60%-80% de la fréquence cardiaque maximale pendant 60 minutes).

À six mois, le GI a diminué son HbA<sub>1c</sub> de 1% tandis que celle du GC a diminué de 0,1%. Ces changements étaient corrélés avec la perte de poids. Par la suite, l'HbA<sub>1c</sub> a remonté graduellement dans les deux groupes, au-delà de la valeur du début de l'étude dans le GC. La tension artérielle diastolique a diminué davantage dans le GI à six mois comparativement au GC mais cette amélioration n'a pas été retrouvée à 12 et 24 mois. Le cholestérol total est la seule variable du bilan lipidique qui a diminué significativement avec le traitement intensif à six et à 12 mois mais la différence n'était plus significative à 24 mois.

Dans cette étude, le GC était vu tous les deux mois ce qui représente un suivi plus intensif que le suivi conventionnel habituel. La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> qui a été notée à six mois dans le GI

correspond à la fin de la première période de trois mois d'exercice chez des individus qui étaient sédentaires au début de l'étude. Cette diminution de l'HbA<sub>1c</sub> est peut-être due aux effets du programme d'exercice. Les sujets du GI ont eu leur dernière période d'exercice du 16<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> mois et leur dernière rencontre de modification de comportement au 20<sup>e</sup> mois. C'est à partir de ce mois que l'HbA<sub>1c</sub> a remonté de façon plus importante. On peut penser que durant les quatre derniers mois de l'étude, la détérioration du contrôle glycémique est liée au relâchement du suivi intensif. La médication n'avait pas changé dans aucun groupe.

L'étude de Agurs-Collins et al. (1997) a évalué les effets d'une perte de poids et d'un programme d'exercice physique chez des patients diabétiques obèses de race noire âgés de 55 à 79 ans traités avec diète seule, HGO ou insuline comparativement à un traitement conventionnel. Dans le GI, durant les trois premiers mois de l'étude, les sujets recevaient une fois par semaine une séance d'éducation sur la diète et faisaient ensuite 30 minutes d'exercice physique. Les participants étaient encouragés à effectuer deux autres séances à domicile selon la prescription de l'éducateur physique. Durant les trois derniers mois, il y a eu six rencontres bimensuelles de 90 minutes où les intervenants ont utilisé des techniques reliées à la modification du comportement pour aider à la perte de poids. Les sujets du GC ont reçu à trois reprises de l'information sur le contrôle de la glycémie et la nutrition. Les variables dépendantes ont été mesurées au début de l'étude ainsi que trois et six mois plus tard.

À trois mois, le traitement intensif a apporté des différences significatives pour l'HbA<sub>1c</sub>, le poids, l'activité physique (mesurée par un questionnaire), la consommation de gras et les connaissances nutritionnelles. À six mois, il y avait une différence significative entre les deux groupes pour le

poids et l'HbA<sub>1c</sub>. Le bilan lipidique s'est amélioré davantage dans le GI mais de façon non significative. Quatre sujets du groupe intensif ont diminué leur médication et un sujet a pu arrêter complètement sa médication. Encore une fois, cette étude montre que lorsque la fréquence des contacts entre les patients et l'équipe soignante diminue, les améliorations obtenues ont tendance à s'amenuiser.

En résumé, ces études montrent qu'habituellement les effets de la combinaison diète et exercice sont supérieurs à la diète seule ou à l'exercice physique seul en ce qui a trait à la perte de poids et l'amélioration du contrôle métabolique, mais que la pharmacothérapie demeure essentielle.

#### **4.4 Effets combinés de la diète, de l'exercice physique et des médicaments**

Très rares sont les études où les effets de la diète, de l'exercice physique et de la médication ont été combinés. Dans une de celles-ci (Lucas et al. 1987), 15 sujets obèses traités à l'insuline ont d'abord suivi pendant 12 semaines une diète de 500 kcal/jour où ils ont cessé de prendre leur insuline et leurs diurétiques. De la 12<sup>e</sup> semaine à la fin de l'étude (24 semaines), le nombre de calories de la diète a été réaugmenté jusqu'à 1200-1800 calories afin de maintenir le poids. Dès le début de l'étude, on avait recommandé aux sujets de faire de l'exercice physique. Un psychologue était aussi disponible. Les patients ont été vus toutes les semaines durant les six mois de l'étude par une équipe multidisciplinaire (médecin, infirmière, diététiste, éducateur physique). À la 15<sup>e</sup> semaine, les patients ont été randomisés à un groupe recevant un HGO (sulfonylurée : glipzide, n=8) ou un placebo (n=7).

En comparant les 15 sujets de 0 à 24 semaines, le poids corporel (98,6 kg vs 86,3 kg), la tension

artérielle systolique (138 mm Hg vs 128 mm Hg), diastolique (88 mm Hg vs 78 mm Hg) ainsi que la fréquence et la durée de l'exercice physique se sont améliorés de façon significative. Les sujets randomisés au groupe sulfonylurée ont amélioré significativement leur glycémie à jeun et leur tolérance au glucose. Il n'y a pas eu de changement significatif de l'HbA<sub>1c</sub> dans aucun groupe mais le taux a légèrement diminué dans le groupe sulfonylurée ( $10,4 \pm 0,8\%$  vs  $10,1 \pm 0,8\%$ ) et augmenté dans le groupe avec placebo ( $11,5 \pm 0,9\%$  vs  $12,1 \pm 1,1\%$ ). Les variables du bilan lipidique se sont améliorées mais de façon non significative.

Cette étude montre qu'il est possible d'améliorer les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (poids, tension artérielle). Par contre, le manque de puissance de l'étude est peut-être la raison pour laquelle les changements de l'HbA<sub>1c</sub> et du bilan lipidique ne sont pas significatifs car lorsque les valeurs initiales sont à des niveaux aussi élevés, on peut s'attendre à des diminutions importantes. Un traitement pharmacologique plus agressif aurait pu aussi apporter des changements significatifs car les patients étaient sous insuline avant l'étude.

Une étude randomisée récente, d'une durée de quatre ans, a évalué les effets des trois composantes du traitement diabétique appliquées de façon intensive chez des patients avec microalbuminurie dans le but de ralentir le développement et la progression des complications microvasculaires (Gaede et al. 1999). Cent soixante patients ont été randomisés au GI (traitement par une équipe multidisciplinaire) ou au GC (traitement par les médecins généralistes). Le traitement intensif consistait en une diète faible en gras, de l'exercice physique pratiqué sans supervision (trois à cinq fois par semaine d'une durée de 30 minutes par séance), l'arrêt du tabagisme et l'ajustement de la thérapie pharmacologique afin d'obtenir un contrôle optimal de la

glycémie, des lipides et de la tension artérielle. Les patients étaient vus tous les trois mois.

Le traitement intensif a permis d'obtenir des différences significatives pour la glycémie à jeun, l'HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle systolique, le cholestérol total, le LDL cholestérol, les triglycérides et la consommation de gras. Le poids a augmenté de façon significative dans le groupe de traitement intensif. La proportion de patients ayant eu une hypoglycémie mineure n'était pas différente entre les deux groupes. Dans le GI, on a eu recours moins souvent à l'insuline seule pour traiter les patients, et la combinaison HGO-insuline a été davantage prescrite. La proportion de patients chez qui les statines et les hypotenseurs ont été prescrits était presque le double dans le GI comparativement au GC. Les patients du GI ont diminué de façon significative ( $p < 0,03$ ) leur risque de néphropathie, rétinopathie, cécité, neuropathie autonome, décès et événements macrovasculaires. Cette étude démontre clairement les bienfaits du traitement multifactoriel intensif chez des patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie.

Il semble donc que si les patients bénéficient d'un suivi multifactoriel (diète, exercice physique, médications) et intensif (éducation, soutien, approche behaviorale) les résultats sont meilleurs. Néanmoins, l'étude précédente n'a pas évalué les effets du traitement multifactoriel intensif sur la qualité de vie des patients. Norris et al. (2001) mentionnent qu'elle demeure un des points essentiels à considérer lors de l'implantation d'un nouveau traitement. Il est donc de mise que la qualité de vie soit évaluée par rapport aux demandes imposées par le traitement multifactoriel intensif au patient (Zambanini et al. 1999).

#### **4.5 La qualité de vie**

La qualité de vie est un concept englobant deux composantes : le fonctionnement (social, physique, émotionnel et intellectuel) et les perceptions (le bien-être et l'état de santé) (Levine et Croog 1984). Le fonctionnement social est l'habileté à interagir avec la communauté, la famille et les amis, à travailler et à jouer son rôle de parent, d'époux, etc. Le fonctionnement physique est la capacité d'une personne d'accomplir ses activités quotidiennes (activités occupationnelles et récréatives) avec une certaine mobilité, indépendance et énergie, libre de tout symptômes. Le fonctionnement émotionnel est un sentiment de stabilité, d'auto-contrôle et de liberté. Le fonctionnement intellectuel est l'habileté à penser clairement et à prendre des décisions soi-même (Levine et Croog 1984). Le concept de qualité de vie a émergé comme une variable importante pour évaluer les résultats des différentes interventions thérapeutiques sur les maladies chroniques (Katz 1987; Guyatt et al. 1993; Testa et Simonson 1996; Harris 2000). Un groupe de travail représentant l'Organisation mondiale de la santé et la Fédération internationale du diabète a publié des lignes directrices qui recommandent l'amélioration du bien-être psycho-social du patient comme un objectif important du traitement du diabète (Bradley et Gamsu 1994). De plus, dans une étude clinique, l'évaluation de la qualité de vie doit mettre l'accent sur la propre expérience vécue par le patient dans le traitement proposé, telle qu'il la rapporte (The DCCT Research Group 1996).

Le diabète est une maladie qui affecte toutes les composantes de la qualité de vie (Stewart et al. 1989); compromise, elle devient un risque très important de perte des acquis et son amélioration constitue, aux yeux des diabétologues, un objectif souhaitable sinon essentiel à la poursuite des



efforts entrepris pour le maintien de l'équilibre glycémique (Dunn 1990). Les personnes diabétiques ont dans l'ensemble une moins bonne qualité de vie que la population non diabétique, mais la qualité de vie des personnes diabétiques est moins affectée que celle des personnes aux prises avec une autre maladie chronique (arthrite, maladies pulmonaires chroniques, maladies inflammatoires de l'intestin) (Stewart et al. 1989; Rose et al. 1998).

Les patients diabétiques de type 2 rapportent une perte considérable de plaisir et une réduction de leur vie sociale (Mayou et al. 1990). En effet, 73% des types 2, comparativement à 58% des types 1, considèrent le diabète comme une maladie sérieuse, et 18% des types 2 vs 5% des types 1 disent qu'il est impossible de bien contrôler leur maladie et de vivre de manière acceptable. Une étude comparant la qualité de vie de trois groupes de patients, très bien contrôlés, bien contrôlés et mal contrôlés, a montré une relation en "U" inversé entre le niveau de contrôle métabolique et l'auto-évaluation de la qualité de vie. Ceci serait attribuable aux difficultés rencontrées pour arriver à un contrôle glycémique strict (Nerenz et al. 1992). Pourtant, dans une étude où 70 patients diabétiques de type 2 ont été assignés durant dix semaines à l'un des quatre traitements suivants : diète, exercice, diète-exercice ou éducation, le groupe diète-exercice a obtenu une amélioration significative de sa qualité de vie mesurée après un suivi de 18 mois (Kaplan et al. 1987). Dans le traitement du diabète, la situation est complexe car un contrôle strict de la glycémie peut ne pas être compatible avec un bon niveau de qualité de vie.

Dans le DCCT (The DCCT Research Group 1996), aucune détérioration significative de la qualité de vie n'a été observée chez les patients du GI malgré la rigueur des soins. Les explications suivantes ont été apportées : 1- les efforts supplémentaires exigés par le traitement

intensif peuvent être contre-balancés par une augmentation de la sensation de bien-être découlant de l'amélioration du contrôle glycémique et du sentiment de "contrôler" sa maladie, 2- les sujets du groupe traité intensivement recevaient les soins d'une équipe multidisciplinaire motivée et qui supportaient grandement les patients dans toutes les composantes de leur traitement et 3- le recrutement des sujets avait été fait de façon très attentive et les patients sélectionnés étaient hautement motivés. Le UKPDS (1999) a aussi rapporté qu'il n'y avait eu aucune différence significative dans la qualité de vie entre les patients randomisés au traitement intensif avec insuline ou sulfonylurées et les patients randomisés au traitement conventionnel. Dans le UKPDS, ce sont les complications qui étaient associées à une diminution de la qualité de vie.

Rubin et Peyrot (1999) ont effectué une recension des études qui ont évalué la qualité de vie chez les patients diabétiques de type 2. Un traitement intensif ne diminue pas la qualité de vie : un meilleur état de santé ainsi que la perception par le patient de contrôler sa maladie sont associés à une amélioration de la qualité de vie. La présence de complications reliées au diabète, et particulièrement si deux complications ou plus sont présentes chez le même patient, est fortement associée à une diminution de la qualité de vie; plusieurs patients aux prises avec des complications présentent des symptômes de dépression et d'anxiété. Être traité avec de l'insuline, être de sexe féminin, être âgé, avoir un faible statut économique, un faible niveau de scolarité et vivre seul sont également des caractéristiques associées à une moins bonne qualité de vie. L'intensification du traitement (définie par le passage du traitement avec diète et exercice seuls, à l'ajout des HGO puis de l'insuline), est associée à une détérioration de la qualité de vie (Rubin et Peyrot 1999).

La relation entre le contrôle glycémique et la qualité de vie serait davantage évidente lorsqu'un questionnaire de qualité de vie spécifique à la maladie est utilisé que lorsque la qualité de vie est mesurée par un questionnaire général (Anderson et al. 1997). Le tableau 5 présente les avantages et désavantages des questionnaires génériques et spécifiques. Les instruments de mesure génériques sont plus utiles pour comparer la qualité de vie chez des patients atteints de différentes maladies, et la qualité de vie d'individus qui n'ont aucune maladie comparativement à des patients qui ont une maladie. Les instruments spécifiques permettent de mettre l'emphasis sur les problèmes spécifiques posés par une maladie. En ce sens, les questionnaires génériques peuvent ne pas avoir la capacité d'identifier les bénéfices potentiels importants de nouvelles interventions thérapeutiques ainsi que la capacité de détecter des effets dans différents domaines chez certaines personnes diabétiques. Autrement dit, les questionnaires génériques peuvent ne pas être sensibles au changement (Guyatt et al. 1993). Par exemple, les instruments de mesure génériques de la santé mentale peuvent ne pas identifier la peur des complications comme un facteur contribuant important. Afin d'augmenter la capacité de leurs mesures à identifier des facteurs pertinents à la qualité de vie des patients avec une maladie spécifique, les chercheurs ont ajouté des mesures spécifiques à leurs mesures génériques (Rubin et Peyrot 1999).

Une étude a évalué les résultats rapportés par un questionnaire générique (SF-36) et un questionnaire spécifique (Diabetes Care Profile) chez 255 patients avec diabète de type 2. Les résultats suggèrent que pour examiner certains effets du diabète tels l'impact des complications aiguës ou à long terme et/ou le type de traitement sur la qualité de vie, le questionnaire spécifique était l'instrument à privilégier. L'étude indique aussi que l'utilisation d'un ou l'autre ou des deux questionnaires dans les études impliquant des patients avec diabète est appropriée ; elle dépend

de ce que les chercheurs veulent connaître et des objectifs de l'étude (Anderson et al. 1997). Les questionnaires spécifiques seront plus utiles aux patients et aux cliniciens qui les traitent tandis que les questionnaires génériques seront d'un plus grand intérêt pour les décideurs car ils permettent de comparer des populations et certaines conditions (Guyatt et al. 1993).

Tableau 5 – Avantages et désavantages des questionnaires génériques et spécifiques. Tiré de (Patrick et Deyo 1989)

Type de questionnaire	Avantages	Désavantages
<b>GÉNÉRIQUE</b>	Détecte différents effets sur différents aspects de l'état de santé.  Permet la comparaison des interventions ou des conditions possibles.	Peut ne pas mettre l'emphasis sur le sujet d'intérêt.  Peut ne pas être sensible au changement.
<b>SPECIFIQUE</b>  - A une maladie - A une population - A une fonction - A une condition ou un problème spécifique	Cliniquement sensible.  Peut être plus sensible au changement.	Ne permet pas de comparaison entre différentes maladies.  Limité à la population et/ou à l'intervention étudiées.

Parmi les facteurs décrits précédemment et pouvant affecter positivement ou négativement la qualité de vie, le type de personnalité et la façon de faire face aux problèmes auraient encore plus d'impact sur la qualité de vie et même davantage que la présence de complications (Rose et al. 1998).

Bien que l'étude de Gaede et al. (1999) mentionnée plus haut ait montré qu'un traitement multifactoriel intensif améliorerait le contrôle glycémique, lipidique et la tension artérielle chez des

patients avec diabète de type 2 et microalbuminurie, les auteurs n'ont rapporté aucune donnée sur l'impact de leur traitement par rapport à la qualité de vie des patients (Zambanini et al. 1999). De plus, après avoir effectué la recension des écrits, il ne semble pas exister d'études qui auraient évalué les effets d'un traitement multifactoriel intensif sur la qualité de vie des patients. Il apparaît donc important de connaître les effets d'un programme de traitement intensif impliquant l'alimentation, l'activité physique et la prise des médicaments sur la qualité de vie car ces trois aspects touchent quotidiennement la vie des patients avec diabète.

#### **4.6 Le maintien des acquis**

En émettant l'hypothèse que le programme de traitement multifactoriel intensif apporte des effets positifs, on ne sait si les bénéfices seraient maintenus après l'arrêt du programme. Le traitement intensif proposé dans la plupart des études est donné par tous les membres d'une équipe multidisciplinaire qui encouragent et motivent le patient dans l'atteinte des objectifs de traitement. Mais que se passe-t-il lorsque le traitement du patient est repris par son médecin de famille et/ou son endocrinologue et que les contacts avec les autres professionnels de l'équipe soignante se raréfient?

Le DCCT est une des rares études où les patients ont été revus après l'arrêt du traitement intensif. L'étude Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) (The DCCT/EDIC Research Group 2000) a comparé les effets à long terme du traitement intensif et du traitement conventionnel du DCCT sur le développement des complications rétinienne et rénale du diabète.

À la fin du DCCT, les patients qui faisaient partie du groupe de traitement conventionnel ont pu

accéder au traitement intensif; 95% des patients qui avaient reçu le traitement intensif durant le DCCT ont poursuivi la même thérapie (multiple injections quotidiennes d'insuline ou utilisation d'une pompe à insuline) et 75% des patients assignés au traitement conventionnel durant le DCCT ont opté pour le traitement intensif à leur entrée dans l'étude EDIC. Tous les patients ont reçu leur traitement du ou des médecins qui les soignaient avant leur entrée dans le DCCT et ils ont été revus annuellement pour la mesure des variables dépendantes. Quatre ans après l'arrêt du DCCT, 1208 patients ont été revus pour évaluation de la rétinopathie et 1302 pour évaluation de la néphropathie.

La différence d'HbA<sub>1c</sub> qui existait entre les deux groupes à la fin du DCCT (GI : 7,2%, GC : 9,1%) a diminué après quatre ans (GI : 7,9%, GC : 8,2%,  $p < 0,001$ ). Déjà à la fin de la première année de l'étude EDIC, les taux d'HbA<sub>1c</sub> des deux groupes convergeaient (GI : 7,7%, GC : 8,2%). Par la suite, la différence a continué à diminuer. Par contre, la proportion de patients chez qui on a observé une détérioration de la rétinopathie était plus faible dans le GI (6%) que dans le GC (21%) ( $p < 0,001$ ) tout comme la proportion de patients chez qui on a observé une augmentation du taux d'albumine urinaire (GI : 5%, GC, 11%,  $p < 0,001$ ). Il a été conclu que la réduction du risque de rétinopathie et de néphropathie résultant de la thérapie intensive chez les patients diabétiques de type 1 persistait après quatre ans malgré la détérioration du contrôle glycémique.

Toutefois, malgré un suivi moyen de 6,5 années durant l'étude du DCCT où les patients avaient été traités de façon optimale, le contrôle glycémique des patients s'est détérioré après la fin du traitement. On peut dire à nouveau que les interactions fréquentes avec l'équipe soignante sont

## **CHAPITRE V**

### **OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE L'ÉTUDE**

À la lumière de tout ce qui vient d'être présenté, nous concluons que très peu de travaux ont étudié les effets d'un programme de traitement multifactoriel intensif chez les patients avec diabète de type 2. Nous désirons donc évaluer ce type de traitement chez des patients avec un contrôle sous-optimal de leur diabète ( $HbA_{1c} \geq 8\%$ ). Nous voulons démontrer qu'une équipe multidisciplinaire (endocrinologue, infirmière, diététiste et éducateur physique) peut, grâce à l'application stricte des règles de traitement, exercer une action qui améliorera le contrôle glycémique, le bilan lipidique et la tension artérielle. Nous pensons que ce programme ne sera pas ressenti par les patients comme une atteinte à leur qualité de vie mais au contraire qu'il devrait plutôt l'améliorer. Nous désirons également évaluer si les effets du traitement multifactoriel intensif peuvent être maintenus à court terme, six mois après l'arrêt du programme.

Il convient ici de mieux définir les qualificatifs multifactoriel et intensif. Multifactoriel signifie que le programme englobe toutes les composantes du traitement du diabète et des co-morbidités. La diète, l'exercice physique et les médications seront donc utilisés, le tout supporté par l'éducation appropriée. Le mot intensif est utilisé pour dire que le programme vise les objectifs de traitement de l'ACD et donc un contrôle optimal. Il signifie aussi que chaque patient bénéficie d'un suivi très serré par l'équipe soignante ce qui implique une augmentation des interactions avec celle-ci.

## **5.1 Objectifs de l'étude**

### **5.1.1 Objectif principal**

Évaluer les effets d'un programme de traitement multifactoriel intensif chez des patients avec diabète de type 2 mal contrôlé.

### **5.1.2 Objectifs spécifiques**

1. Évaluer les effets du programme de traitement multifactoriel intensif sur :

- l'équilibre glycémique (glycémie à jeun, HbA<sub>1c</sub>)
- le bilan lipidique (cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol, triglycérides, ratio cholestérol total/HDL)
- la tension artérielle (systolique, diastolique)
- la qualité de vie.

en visant les objectifs de traitement de l'ACD.

2. Évaluer si les bénéfices acquis avec le programme de traitement multifactoriel intensif peuvent être maintenus à court terme, six mois après l'arrêt du programme.

## **5.2 Hypothèses de recherche**

1. Le traitement multifactoriel intensif chez des patients avec diabète de type 2 mal contrôlés permet d'atteindre les valeurs optimales définies par l'ACD pour glycémie à jeun, HbA<sub>1c</sub>, bilan lipidique et tension artérielle.
2. Le traitement multifactoriel intensif améliore la qualité de vie des patients.



3. Les bénéfices acquis avec le traitement multifactoriel intensif vont se maintenir six mois après l'arrêt du programme.

#### **Note**

La méthodologie et les résultats de l'étude sont présentés dans le prochain chapitre. Dans le but de conserver le format original des articles, les annexes ne sont pas incluses dans les articles mais présentées à la fin de la thèse.

## **CHAPITRE VI**

### **MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS**

**EFFECT OF 12-MONTH INTENSIVE MULTIFACTORIAL TREATMENT  
IN POORLY CONTROLLED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES –  
A RANDOMIZED TRIAL WITH POST-INTERVENTION 6-MONTH ASSESSMENT**

MÉNARD, J., PAYETTE, H., BAILLARGEON, J-P.,  
MAHEUX, P., LEPAGE, S., TESSIER, D., & ARDILOUZE, J-L.

Soumis pour publication à la revue JAMA

**EFFECT OF 12-MONTH INTENSIVE MULTIFACTORIAL TREATMENT  
IN POORLY CONTROLLED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES –  
A RANDOMIZED TRIAL WITH POST-INTERVENTION 6-MONTH ASSESSMENT**

**Julie Ménard PhD<sup>\*</sup>, Hélène Payette PhD<sup>†</sup>, Jean-Patrice Baillargeon MD<sup>\*</sup>,**

Pierre Maheux MD<sup>\*</sup>, Serge Lepage MD<sup>‡</sup>, Daniel Tessier MD<sup>\*†</sup>,

**Jean-Luc Ardilouze MD, MSc\***

\*Diabetes and Metabolism Research Group, †Cardiology Unit, Clinical Research Center,  
Sherbrooke University Hospital, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>†</sup>Research Center on Aging, Sherbrooke Geriatric University Institute, Sherbrooke, Québec, Canada

### Corresponding Author and Reprints:

**Jean-Luc Ardilouze MD, MSc**  
**Diabetes and Metabolism Research Group, Clinical Research Center**  
**Sherbrooke University Hospital**  
**3001 12<sup>th</sup> Avenue North**  
**Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4**  
**Tel.: (819) 346-1110 ext. 15241**  
**Fax: (819) 564-5292**  
**e-mail address: [jlardilo@courrier.usherb.ca](mailto:jlardilo@courrier.usherb.ca)**

**Short running title:** Intensive multifactorial treatment study.

**3985 words, 7 tables, 2 figures**

## **Abstract**

**Context** The ADA recommended that people with diabetes receive care from a multidisciplinary team, with most requiring intensive, multifactorial treatment. However, the effects of these programs lack sufficient documentation.

**Objectives** To evaluate the effects of an intensive multifactorial treatment, to compare the results to the ADA recommended goals, and to assess whether the benefits can be maintained beyond the intervention.

**Design** A 12-month randomized controlled trial followed by a 6-month post-intervention assessment.

**Setting** Outpatient diabetes clinic in a university hospital.

**Participants** 72 patients with type 2 diabetes ( $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$ ), dyslipidemia and most with hypertension, whatever their medications, were randomized into experimental and control groups.

**Intervention** From 0 to 12-months, the intensive group experienced monthly clinic visits, including 1) clinical and biochemical assessments, 2) education sessions to improve diet and physical exercise, and 3) adjustments in medications. Patients were given a home exercise equipment. Bi-monthly telephone contacts provided therapy adjustments as necessary and motivation for patients. Control group patients remained under the care of their physicians.

**Main Outcome Measures** Fasting plasma glucose (FPG),  $\text{HbA}_{1c}$ , blood pressure (BP) and serum lipids at 0, 6, 12, and 18 months.

**Results** At 12 months, differences ( $p < 0.05$ ) were observed between the intensive and control group for FPG ( $-47 \pm 60 / -16 \pm 64$  mg/dl),  $\text{HbA}_{1c}$  ( $-1.6 \pm 1.1 / -0.7 \pm 1.3\%$ ), systolic BP ( $-14 \pm 19 / -2 \pm 17$  mmHg), total cholesterol ( $-31 \pm 36 / -6 \pm 36$  mg/dl) and triglycerides ( $-88 \pm 212 / -4 \pm 184$  mg/dl). None

of the patients reached all ADA treatment targets. Within 6 months post intervention, HbA<sub>1c</sub>, systolic BP and weight rose significantly.

**Conclusions** The intensive multifactorial treatment is effective in poorly controlled patients as long as a close follow-up is provided. However, this very intensive program only partially achieved ADA treatment goals in a population at high-risk for complications.

**Key words**

Type 2 diabetes, randomized study, education, diet, physical exercise, intensive multifactorial treatment

In patients with type 2 diabetes, metabolic abnormalities including hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia are risk factors for both micro-vascular and macro-vascular disease.<sup>1</sup> Clinical trial evidence has shown that reducing plasma glucose levels<sup>2</sup>, blood pressure (BP)<sup>3</sup> or lipids levels,<sup>4</sup> delays the development or progression of complications in patients with type 2 diabetes. Individuals trials have usually focused on one<sup>5-7</sup> or, at most, two interventions,<sup>8-10</sup> even though multifactorial interventions were called for.<sup>11</sup>

The American Diabetes Association (ADA) recommended that people with type 2 diabetes receive care from a multidisciplinary team, with most requiring intensive and multifactorial treatment. A tailored, stepwise and proactive treatment management including lifestyle intervention and pharmacological therapy was suggested.<sup>12</sup> However, to date, the efficacy of such management has been tested only once in type 2 diabetes.<sup>13</sup> Additionally, it is unknown whether the effects of intensive interventions persist in patients with type 2 diabetes although it is known that glucose control deteriorated rapidly in type 1 diabetes.<sup>14</sup>

We hypothesized that a 12-month intensive multifactorial treatment, provided by a multidisciplinary team, is feasible and can bring fasting plasma glucose (FPG), HbA<sub>1c</sub>, BP and serum lipoproteins back to the ADA recommended goals in poorly controlled patients with type 2 diabetes.<sup>12</sup> Due to the small number of patients available for study in a single clinic setting, the intention was not to evaluate the contribution of each component separately. Our objective was to evaluate the global effect of an intensive multifactorial treatment. In addition, we aimed to determine whether the benefits could be maintained beyond the intervention period. This study provides the first documented report of the effects of an ADA recommended intensive

multifactorial treatment in patients with type 2 diabetes.

## **Methods**

### **Patients**

Recruitment occurred from June 1998 to July 1999 among patients who participated in educational sessions in the Diabetes Day Center of our hospital, and via endocrinologists, primary care physicians and announcements in the mass media. Patients with type 2 diabetes (1985 WHO criteria), whatever their treatment, aged between 30 and 70 and with  $HbA_{1c} \geq 8\%$  were eligible. Patients with the following characteristics were excluded: hypoglycemia unawareness, severe or uncontrolled cardiovascular disease (history of myocardial infarction in the previous year, current angina or heart failure, intermittent claudication, positive exercise tolerance test), dyspnea >class II,<sup>15</sup> physical disability impeding the capacity to participate in the physical exercise program, proteinuria >300 mg/day, proliferative retinopathy, neuropathy (inability to detect sensation using 10 g monofilament), chronic foot ulcers or wounds, psychiatric disease or cognitive impairment interfering with treatment compliance.

After briefly explaining the study via a telephone interview, a visit was organized for a screening examination and an exercise tolerance test.<sup>16</sup> All participants signed a written informed consent to participate in the study in accordance with the Helsinki declaration and the ethics committee of the Sherbrooke University Hospital.

### **Design**

The study was a randomized controlled trial with a 12-month intervention period and a final



assessment (unforeseen at the outset by patients but acceptable to all) at 18 months. During the 6-month post-intervention period, usual health care by the patient's physician(s) was resumed. Patients were randomly assigned to the intensive multifactorial treatment (I, intensive group) or the physicians' conventional treatment (C, control group) using a blocked randomization (n=4) stratified by HbA<sub>1c</sub> value (<10% and ≥10%). The outcome variables (FPG, HbA<sub>1c</sub>, BP and serum lipoproteins) as well as body weight and body mass index (BMI) were measured at 0, 6, 12, and 18 months. Albuminuria was measured at 0 and 12 months. The frequency and severity of hypoglycemic episodes or any other adverse events were recorded at each visit. The treatment goals are presented in table 1 according to the Clinical Practice Recommendations of the ADA.<sup>12</sup>

#### Intensive multifactorial treatment

The intensive multifactorial treatment consisted of lifestyle intervention, education, and stepwise introduction or augmentation in pharmacological therapies. At each monthly visit, in addition to measurement of clinical and biochemical variables, patients received individualized education regarding diet, physical exercise and information on medical management of diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. Medications were adjusted accordingly. Oral and written instructions were given as well as a practical demonstration of the exercises to be performed for the next month. In the interval between each visits, patients monitored blood glucose at least twice daily (logbooks were photocopied at each visit); they received at least two phone calls: one to inform the patients about their test results and necessary therapy adjustments, the second to motivate them.

The dietary intervention was based on the ADA Nutrition Recommendations.<sup>17</sup> Dietetic

counselling included basic principles, carbohydrate counting and how to reduce the amount of fat intake through food choices. The recommendations were made on the basis of a 50-60% contribution of carbohydrates, <30% of total fat and <10% of saturated fatty acids to the total daily energy intake.

A home-based physical exercise program was developed by a professional fitness trainer. Patients were given an exercise bicycle (Weider electronic ergocycle, Icon, St-Jerome, Canada) and elastic exercise bands (Hygienic Corporation, Akron, OH). Each exercise session included four phases: warm-up, cardiovascular (using walking or bicycling), resistance (one set of 15 repetitive movements of four to six major muscle groups, hands free or using an elastic band) and cool-down stretching. The frequency (3-5 times/week), the duration of the cardiovascular phase (10-35 min) and the intensity (50-80% of the maximal heart rate) of sessions were adapted to the patient's baseline capacity and progressively increased. All sessions were monitored with a Polar heart rate monitor (Polar Electro, Woodbury, NY). At each monthly visit, data contained in the patient's Polar watch was downloaded to a computer; graphics of the training sessions were explained and given to the patients.

Three months into the study, pharmacological therapy was introduced or increased in patients who had not reached the treatment goals with lifestyle interventions and their current medications. Glyburide was started or increased to a maximum of 20 mg daily. Metformin was prescribed to a maximum of 850 mg three times daily and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors (Acarbose<sup>®</sup>) to a maximum of 300 mg daily. If HbA<sub>1c</sub> remained  $\geq 7\%$ , bedtime intermediate-acting insulin was added. Then, as in the patients already taking insulin, the type of insulin (NPH, premixed

preparations, regular or lispro), the number of injections (1-4) and the dosages were adjusted. For hypertension, angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors were used as a first line therapy, and calcium channel antagonists, diuretics,  $\beta$ -blockers, angiotensin-II receptor antagonists and  $\alpha$ -blockers were added as needed. Fibrates were prescribed for hypertriglyceridemia/low HDL-C and LDL-C was treated with statins. A combination of both medication types was used as indicated. Aspirin (80 mg daily) was given as a secondary prevention strategy. In all cases, the optimal dosages and the maximal number of pills were intensified according to therapeutic goals, secondary effects, and patients' acceptance level.

#### Conventional treatment

Patients in the control group remained under the care of their primary care physician and/or endocrinologist. During the four outcome visits, they met every member of the team. For ethical reasons, they were given general health and diabetes advice. They received the results of measurements carried out at each visit on two occasions: by phone within the following week (these results were also mailed to their physicians with the recommended guidelines), and, at the subsequent visit, they received a summary of all their previous results.

#### Measurement of outcome variables

Blood samples were taken at 8.00 $\pm$ 30 am after a 12 hour overnight fast. FPG was measured using a glucose oxydase colorimetric method (Vitros, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Rochester, NY). HbA<sub>1c</sub> was measured by high-performance liquid chromatography (Bio-Rad VARIANT, Hercules, CA). The non-diabetic reference range in our laboratory is 4.0-6.0%. Systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) were assessed from the average of three readings on the same arm at two minute intervals, performed in the sitting position after five minutes of rest,

using a mercury-column sphygmomanometer (Welch Allyn Tycos, Arden, NC) with cuff-size adjustment based on arm circumference. Total serum cholesterol, serum HDL-C, and triglycerides concentrations were measured by a colorimetric method (Vitros, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Rochester, NY). Serum LDL-C was calculated using the Friedewald formula.

#### Other variables

Weight and height were measured with a beam balance and a stadiometer (Detecto, Webb City, MO), and BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) was calculated. Hypoglycemia was defined as any glucose measurement  $\leq 3.5$  mmol/l entered into the logbook. It was qualified as severe if the assistance of another person was required to manage the episode. Albuminuria was measured by an immunochemical assay (Dade Behring, Newark, DE).

#### Indicators of compliance with treatment

Dietary compliance was assessed at 0, 6, and 12 months. Participants were instructed by the dietician to record their food and beverage intake in a diary over three non-consecutive days (one weekend day and two weekdays). The dietician reviewed the diaries. The nutritional content of the diet was calculated using the Candat software.<sup>18</sup>

Assessment of physical exercise was made using a standardized questionnaire,<sup>19</sup> recording type, frequency, duration, and intensity of exercise at 0, 6, 12, and 18 months. Patients in the presence of the fitness trainer completed the questionnaires. The Polar watch was used, to good effect, to evaluate compliance in the intensive group. Weekly exercise volume was calculated by

multiplying the total energy expenditure on exercise (in metabolic equivalents (METs) per hour, according to the type of physical activity) by total time spent exercising (frequency X duration).<sup>20</sup> Exercise tolerance tests were repeated at 12 months.

Information about all medications was obtained from detailed patients' interviews at 0, 6, 12, and 18 months.

### Statistical analysis

Analysis was done according to the intention-to-treat principle. Comparisons of both groups at baseline were carried out with Student's t-test, Chi<sup>2</sup> or Fisher's exact test, as appropriate. Outcome variables measured at 0, 6 and 12 months were compared by repeated measurements analysis of covariance with baseline values used as covariates to examine the effects of group, time and interaction between group and time.<sup>21</sup> Logarithmic transformation was applied to triglycerides because of skewed distributions. The change in outcome variables between 0 and 6 months, 12 and 18 months, and 0 and 18 months was tested with a paired Student's t-test or the non-parametric Wilcoxon test for variables not normally distributed. An unpaired Student's t-test or a Mann-Whitney test was used to test whether any difference in outcome variables remained significant between the two groups at 18 months, and to assess changes in microalbuminuria between the two groups at 0 and 12 months. Changes in proportion in the same group were assessed with the McNemar test. Pearson's correlation coefficient determined relationships between continuous variables. All p values were computed for two tailed tests at an  $\alpha$  level = 0.05. Statistical analysis was performed using SPSS software version 10.0.5 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## Results

### Baseline profiles

The study protocol is shown in figure 1. The number of dropouts at follow-up was very low. Only two patients in the intensive group missed a visit during the 12-month intervention. The characteristics of the two groups of patients were not statistically different (tables 2, 3 and 6). All patients were poorly controlled (HbA<sub>1c</sub> in I: 9.1%, in C: 9.3%) and no difference was found in hypoglycemic medication. Only eight patients (I: 5/36, C: 3/36) were normotensive. A similar number of participants in the two groups were already at the treatment target for SBP (I: 8, C: 5) and DBP (I: 16, C: 17) or were taking anti-hypertensive medications (I: 23, C: 21). In regard to serum lipids, the number of patients already at treatment target was: LDL-C (I: 9, C: 11), HDL-C (I: 5, C: 8), triglycerides (I: 18, C: 12) but none of them had a complete normal lipid profile. The number of patients under hypolipidemic treatment was comparable (I: 12, C: 15). Seventy six percent of the patients (I: n=24, C: n=31, p=ns) had participated in a forward 4-day education program during the year before entry in the study. 70% (n=25 in both groups) were under the care of both general practitioners and endocrinologists.

### Intervention effects (figure 2 and table 3)

In the intensive group, SBP (-14 mmHg, p<0.001), DBP (-9 mmHg, p<0.001), glycemia (-47 mg/dl, p<0.001), HbA<sub>1c</sub> (-1.6%, p<0.001), LDL-C (-31 mg/dl, p=0.001), HDL-C (+5 mg/dl, p=0.002) and triglycerides (-88 mg/dl, p=0.004) improved over the 12-month intervention period although weight did not change significantly. The major improvement occurred during the first 6 months. In the control group, HbA<sub>1c</sub> (-0.7%, p=0.019), DBP (-6 mmHg, p<0.001) and HDL-C (+2 mg/dl, p=0.012) also changed during the intervention period. However, changes over time

were still significantly greater in the intensive group as compared to the controls with respect to FPG, HbA<sub>1c</sub>, SBP, total cholesterol and triglycerides. The number of patients reaching each treatment target is presented in table 1. None were able to achieve all ADA clinical treatment goals.

#### Post-intervention (figure 2 and table 4)

At 18 months, in the intensive group, the reduction of FPG, DBP and all serum lipoproteins was maintained although HbA<sub>1c</sub> (+0.6%,  $p<0.001$ ), SBP(+8 mmHg,  $p=0.006$ ) and body weight (+0.9 kg,  $p<0.001$ ) increased from the 12-month visit. In the control group, there was no change from the 12-month visit. Differences between the two groups were no longer statistically significant except for total cholesterol and LDL-C. However, all the outcome variables remained significantly improved (data not shown) compared to baseline ( $p<0.03$ ), except SBP ( $p=0.085$ ).

#### Compliance with treatment

##### Diet (table 5)

Caloric, fat and carbohydrates intake were not significantly different between the two groups at the beginning and throughout the 12-month intervention although daily caloric (-233 kcal,  $p=0.02$ ), fat (-17 g,  $p=0.001$ ), cholesterol (-60 mg,  $p=0.019$ ) and saturated fatty acids (-6 g,  $p=0.008$ ) intakes decreased in the intensive group. In both groups, an equal number of patients met the recommendations for carbohydrate intake (I: 21, C: 20), total fat intake (I: 10, C: 10) and for saturated fatty acids (I: 13, C: 14) (data not shown).

### Physical exercise (tables 4 and 5)

Exercise volume did not change in the controls but almost tripled during the trial in the intensive group where 20 subjects had three or more exercise sessions per week. Even those who exercised less than three sessions per week were compliant with prescribed duration and intensity of sessions (91.2% and 100%, respectively). However, at 18 months, exercise decreased significantly as compared to 12 months. Negative correlations between time devoted to exercise and body weight ( $r=0.363$ ,  $p=0.041$ ) or SBP ( $r=0.430$ ,  $p=0.016$ ) were observed.

### Medication (tables 6 and 7)

At 12 months, the number of oral medications per patient per day was equivalent in both groups (I:  $6.8\pm3.4$ , C:  $6.5\pm3.2$ ). However, the number of patients taking medications and their dosages were increased sharply.

The number of patients treated with oral hypoglycemic agents (OHA) was identical in both groups (I: 32, C: 31). In contrast, 68% of patients in the intensive group vs. 40% in the control group were taking insulin while the dosage of insulin ( $+0.32$  U/kg/d,  $p=0.01$ ) increased. In the intensive group, the number of patients requiring three or more anti-hypertensive agents tripled over time. Among the nine patients not taking hypotensive medication, five were at the treatment goal at baseline and remained at this level; the other four were borderline (SBP:  $134\pm3$ , DBP:  $77\pm9$  mmHg) and were reluctant to start a treatment. Hypolipidemic medication was prescribed as appropriate in the intensive group (I: 29, C: 13) although five patients refused it. In those patients, LDL-C and triglycerides (except in one patient: 237 mg/dl) reached the treatment goals; only HDL-C values were slightly out of target ( $34\pm7$  mg/dl).



Medications did not change significantly at 18 vs. 12 months in either group with two exceptions: the dosage of statin in the intensive group (+12%,  $p=0.011$ ) and of sulfonylureas (+25%,  $p=0.033$ ) in the control group.

#### **Hypoglycemic episodes and other adverse events**

The number of patients who had at least 1 minor episode of hypoglycemia was similar in both groups (I: 15, C: 15). Occurrences of hypoglycemia per patient per month (I: 1.7, C: 1.9,  $p=ns$ ) were identical. In the intensive group, three severe hypoglycemic episodes (one concomitant with acute alcoholic intoxication) were reported, one patient experienced an acute myocardial infarction, with a silent myocardial infarction detected in another. In the control group, one patient had an episode of angina; another had one episode of ventricular tachycardia. An expert committee evaluated the cases and concluded that these cardiac events were not related to the study.

#### **Comment**

This study demonstrated the efficacy of a global intensive multifactorial treatment program provided to patients with type 2 diabetes and at high risk for complications. Glycemic control and cardiovascular risk factors were significantly improved.  $HbA_{1c}$  was reduced by 1.6%, SBP decreased by 14 mmHg. The results are interesting as it has been shown that for every 1% reduction in  $HbA_{1c}$ <sup>22</sup> and 10 mmHg reduction in SBP,<sup>23</sup> the relative risk for microvascular complications, diabetes-related deaths and myocardial infarction are decreased by 37% and 13%, 21% and 15%, and 14% and 11%, respectively. Likewise, the 25.7% reduction of LDL-C can be

compared to those of the diabetic subgroups analysis of the CARE (LDL-C: -28%)<sup>24</sup> and 4S (LDL-C: -37%)<sup>25</sup> trials where cardiovascular events were decreased by 25% and 55%, respectively.

In contrast with the Steno study,<sup>13</sup> our intervention was more intensive, our patients had diabetes over a longer time (10.3 yr. vs. 5.7 yr.) and were more poorly controlled (HbA<sub>1c</sub>: 9.2% vs. 8.6%), but the other characteristics were almost identical except for microalbuminuria in all their patients. Overall, our results are probably better (HbA<sub>1c</sub> -1.6 vs. -0.8%, SBP -14 vs. -8 mmHg, DBP -9 vs. -7 mmHg, LDL-C -31 vs. -15 mg/dl, HDL-C +5 vs. +0.8 mg/dl, triglycerides -88 vs. -43 mg/dl). These data confirm the efficacy of multifactorial treatments and suggest a relation between intensity and effects.

Our results do not only reflect the use of pharmacotherapies. Frequent communication and education are basic requisites for acceptance of lifestyle changes and pharmacological therapy.<sup>26</sup> Accordingly, our team targeted lifestyle intervention through education and intense follow-up. In contrast, from 12 to 18 months, this attentive environment disappeared. This resulted in HbA<sub>1c</sub>, SBP and body weight increase even though patients continued to be compliant with medications, as possibly indicated by stability in serum lipoproteins. To summarize, improvements were already seen at 6 months, they were maintained until the end of the intervention, and then deteriorated within only 6 months. The loss of benefits emphasizes the importance of close follow-up organized around a multidisciplinary team, providing comprehensive, shared care.<sup>27</sup> Nevertheless, most of the patients with type 2 diabetes are only under the care of a single practitioner.<sup>28</sup>

This study also demonstrated the feasibility and the acceptability of the intensive multifactorial treatment by patients although low compliance to treatment is normally a main concern in the management of people with chronic disease.<sup>29,30</sup> Our patients complied with all components of the intervention and attended all scheduled visits, as long as intensive follow-up was provided.

If intensive multifactorial treatment is accepted by patients, it should prove acceptable to medical professionals in spite of two risks. Hypoglycemia is an inevitable risk in diabetes management. The percentage of patients with minor hypoglycemic episodes (42%) was comparable to those of the UKPDS<sup>2</sup> (30%) and the Steno study<sup>13</sup> (56%). Severe hypoglycemia were rare, probably because of the high level of education provided for the subjects.

Weight gain is the other major concern usually discussed in intensive treatment.<sup>2,13</sup> During the 12-month intervention period, body weight did not change significantly but increased during the 6-month post-intervention period. The causative effect of diet in weight change must be addressed. At 18 months, the patients were recalled and agreed to volunteer for an additional short evaluation. In this case, they were not asked to complete a 3-day diet diary. However, the dietician carefully evaluated their diet via detailed interviews; no change was noted between 12 and 18 months. On the contrary, patients did not persevere with their exercises. The significant negative correlation between time devoted to physical activities, weight, and SBP levels at 18 months suggests that, during the intervention, exercise helped to control weight, regardless that many patients started or increased insulin therapy, a condition which usually favours weight increase.<sup>31</sup>

In fact, it appears that sedentary behaviour was not changed by the 12-month intervention. Patients adhered to the program as long as they were 'coached' but they rapidly failed to continue exercising. The study was not designed to evaluate the role of each component of the intervention but these 18 month results underline the benefits of exercise and the importance of a fitness trainer in the team.<sup>32</sup>

This study also assessed the ADA clinical practice goals. They must be considered as prevention objectives in a population with high risk for complications. Our results are interesting because, in spite of our best efforts, only partial success was obtained and none of the patients in the intensive group achieved all ADA goals. The ADA recommendations, while helping to define possible objectives for each patient, are probably too optimistic in this population. The ideal must be sought but recommended clinical goals are too often inappropriately described as 'treatment standards'. Setting ambitious goals for the individual, that overlook the complex difficulties of managing diabetes and the realities of life, risk jeopardizing the best medical intentions; too often the patient will try, fail and then disengage.<sup>33</sup> Our patients were encouraged to do everything possible to achieve better control. At each visit, we discussed the next target to reach, aiming to find a match between the recommended goals, their acceptance of a new medication and/or an increase in dosage. This flexible, collaborative approach may explain why some medications were not prescribed, or some goals were only partially achieved, even though the compliance rate for all components of the intervention was very high. With more aggressive management, we might have run the risk of losing patients. Moreover, it may be assumed that the results could be improved with more exposure to the team, more education and, ultimately,

continuing treatment over a longer period of time than the one year of this study.

This paper possibly underestimates the benefits of the multifactorial intensive treatment because the data were analyzed according to the intention-to-treat principle, and subjects in the control group received obviously a better than usual conventional treatment. Moreover, most of them had participated in an education program and were under the care of endocrinologists in addition to primary care physicians. All were probably motivated by the participation of their patients in the study. Furthermore, the well-known Hawthorne effect<sup>34</sup> could play a role in the improvements observed in this group: a trend to decrease caloric intake, a significant reduction in saturated fatty acids, a trend to augment metformin dosage and a significant increase in ACE inhibitors prescriptions. Consequently, HbA<sub>1c</sub>, DBP and HDL-C were improved. These results could reflect the optimal care of patients by motivated doctors in the usual clinical setting. They approximate the performance difference between an endocrinologist working alone and an endocrinologist working with a team. The need for monthly participation by endocrinologists can be called into question,<sup>35</sup> but until now, the absence of endocrinologist in care teams showed only partial improvement of glycemia and/or BP and lipids.<sup>36-39</sup>

## **Conclusion**

This study demonstrated the feasibility, acceptance and efficacy of a demanding intensive multifactorial treatment, integrating lifestyle intervention and pharmacological therapy in patients with type 2 diabetes at high risk for complications. Glycemic control and cardiovascular risk factors were clearly improved by the intervention. Close follow-up of this population, by a team providing comprehensive shared care and ongoing support, is a major tentative

recommendation of this paper. However, a longer study, including a cost-effectiveness analysis, should be done before such management is widely and firmly recommended. Nevertheless, in these patients, it must be recognized that the ADA clinical treatment goals are very difficult to reach. The strict application of the recommendations may increase the risk for patients to become discouraged. A flexible policy seems to be a key factor for patients' compliance with their treatment. The concept of individualized, realistic progressive goal setting should be incorporated in everyday diabetic care in this population.

**Author Contributions:**

Dr Ménard participated in study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, provision of statistical expertise and supervision of the study.

Dr Payette participated in study concept and design, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, provision of statistical expertise and supervision of the study.

Dr Baillargeon participated in acquisition of data, analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content and supervision of the study.

Dr Maheux participated in acquisition of data, analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content and provision of statistical expertise.

Dr Lepage participated in acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content and provision of administrative, technical or material support.

Dr Tessier participated in analysis and interpretation of data and critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Dr Ardilouze participated in study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, provision of administrative, technical or material support, obtaining funding and supervision of the study.

**Funding/Support**

This work was supported by the Clinical Research Center of the Sherbrooke University Hospital and by grants from Bristol-Myers Squibb and the Québec Diabetes Association (Thetford Mines).

**Acknowledgments**

We thank the following individuals for their assistance in the recruitment and conduct of the study: Sonia Landry RD, Marie-Andrée Roy RD, Hélène Brown RN, Martin Archambault BSc physical therapist, Michel Poirier and the technicians in cardiology and the primary care physicians and endocrinologists of the Sherbrooke area. A special thank to Mireille Luc RD for analysis of the diet data and to André Carpentier MD and Sherril Conroy PhD who revised the manuscript.



## References

1. Cockcroft JR, Wilkinson IB, Yki-Jarvinen H. Multiple risk factor intervention in type 2 diabetes: an opportunity not to be missed. *Diabetes Obesity & Metabolism*. 2001;3:1-8.
2. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet*. 1998;352:837-853.
3. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-713.
4. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch. Intern. Med*. 1999;159:2661-2667.
5. Laitinen JH, Ahola IE, Sarkkinen IS, et al. Impact of intensive dietary therapy on energy and nutrient intakes and fatty acid composition of serum lipids in patients with recently diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Diet. Assoc.* 1993;93:276-283.
6. Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J. Am. Diet. Assoc.* 1995;95:1009-1017.
7. Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinas GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38:1313-1319.
8. Wing RR, Epstein LH, Paternostro-Bayles M, et al. Exercise in a behavioural weight control

programme for obese patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1988;31:902-909.

9. Blonk MC, Jacobs MA, Biesheuvel EH, Weeda-Mannak WL, Heine RJ. Influences on weight loss in type 2 diabetic patients: little long-term benefit from group behaviour therapy and exercise training. *Diabet. Med.* 1994;11:449-457.

10. Agurs-Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR, Adams-Campbell LL. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care*. 1997;20:1503-1511.

11. Pollet RJ, El-Kebbi IM. The applicability and implications of the DCCT to NIDDM. *Diabetes Review*. 1994;2:413-427.

12. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 1:S23-S31.

13. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353:617-622.

14. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:381-389.

15. The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of the diseases of the heart and great vessels. Boston: Little, Brown & Co; 1994.

16. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation. *Ann. Clin. Res.* 1971;3:323-332.

17. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with

diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21:S32-35.

**18.** CANDAT. Nutrient Calculation System. London, Ontario, Canada: Godin London Inc.; 1997.

**19.** Pereira MA, FitzGerald SJ, Gregg EW, et al. A collection of Physical Activity Questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29 Suppl:S153-S158.

**20.** Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a collection of physical activity questionnaires. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29 Suppl:S5-S9.

**21.** Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York: John Wiley & Sons, Inc; 1986.

**22.** Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-412.

**23.** Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-419.

**24.** Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N. Engl. J. Med*. 1996;335:1001-1009.

**25.** Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 1997;20:614-620.

**26.** Clement S. Diabetes self-management education. *Diabetes Care*. 1995;18:1204-1214.

**27.** Mensing C, Boucher J, Cypress M, et al. National standards for diabetes self-management

education. Task Force to Review and Revise the National Standards for Diabetes Self-Management Education Programs. *Diabetes Care*. 2000;23:682-689.

**28.** Harris MI. Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:754-758.

**29.** Drass J, Kell S, Osborn M, et al. Diabetes care for Medicare beneficiaries. Attitudes and behaviors of primary care physicians. *Diabetes Care*. 1998;21:1282-1287.

**30.** Dalewitz J, Khan N, Hershey CO. Barriers to control of blood glucose in diabetes mellitus. *Am. J. Med. Qual.* 2000;15:16-25.

**31.** Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:758-767.

**32.** Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:1218-1227.

**33.** Wolpert HA, Anderson BJ. Metabolic control matters: why is the message lost in the translation ? *Diabetes Care*. 2001;24:1301-1303.

**34.** Grufferman S. Complexity and the Hawthorne effect in community trials. *Epidemiology*. 1999;10:209-210.

**35.** Montori VM, Smith SA. From artisan to architect: the specialist and systems of provision of diabetes care in 2001. *Endocrine Practice*. 2001;7:287-292.

**36.** Aubert RE, Herman WH, Waters J, et al. Nurse case management to improve glycemic control in diabetic patients in a health maintenance organization. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998;129:605-612.

**37.** Peters AL, Davidson MB. Application of a diabetes managed care program. The feasibility of using nurses and a computer system to provide effective care. *Diabetes Care*. 1998;21:1037-

1043.

**38.** Sadur CN, Moline N, Costa M, et al. Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visits. *Diabetes Care*. 1999;22:2011-2017.

**39.** de Fine Olivarius N, Back-Nielsen H, Andreasen AH, Horder M, Pedersen PA. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ*. 2001;323:1-9.

Table 1 – Number of patients reaching the ADA clinical treatment goals<sup>12</sup> at 12 months.

	<b>Treatment</b>	<b>Intensive</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
	<b>goals</b>	<b>(n=34)</b>	<b>(n=35)</b>	
FPG (mg/dl, mmol/l)	(80-120, 4.4-6.6)	10	5	0.128
HbA <sub>1c</sub> (4-6%)	< 7	12	3	0.007
SBP (mmHg)	< 130	14	7	0.056
DBP (mmHg)	< 85	29	27	0.387
LDL-C (mg/dl, mmol/l)	100, 2.60	22	9	0.001
HDL-C (mg/dl, mmol/l)	>45, > 1.15	7	10	0.442
Triglycerides (mg/dl, mmol/l)	< 200, < 2.30	21	15	0.116

Table 2 - Baseline characteristics of the patients.\*

	<b>Intensive</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
	<b>(n=36)</b>	<b>(n=36)</b>	
Age (yr.) <sup>†</sup>	53.7±7.5	55.9±8.6	ns
Gender (M/F)	27/9	22/14	ns
Duration of diabetes (yr.) <sup>†</sup>	10.6±6.7	10.0±7.3	ns
Smoking (n)	5	6	ns
<b>Complications (n)</b>			
Non-proliferative retinopathy	6	3	ns
Photocoagulation	3	0	ns
Microalbuminuria <sup>‡</sup>	9	5	ns
Erectile dysfunction	4	2	ns
Peripheral neuropathy <sup>§</sup>	6	5	ns
Myocardial infarction <sup>¶</sup>	2	6	ns
Stroke	1	1	ns

\*Assigned to the intensive or control group using a blocked randomization (n=4)

stratified by HbA<sub>1c</sub> value (<10% and ≥10%), <sup>†</sup>mean±SD, <sup>‡</sup>30-300 mg/24 h, <sup>§</sup>decreased sensation using the 10 g monofilament, <sup>¶</sup>more than 1 year ago.

Table 3 - Clinical and biochemical variables\* over the course of the study (0, 6, 12 months).

	Intensive (n=34)			Control (n=35)		
	0	6	12	0	6	12
<b>Clinical</b>						
Weight (kg)	93.1±19.5	93.6±19.6	94.4±20.3	88.5±18.5	88.3±17.0	88.4±17.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.8±5.3	33.0±5.5	33.3±5.7	32.7±5.7	32.7±5.5	32.7±5.6
SBP (mmHg)	144±21	138±16 <sup>†</sup>	130±12 <sup>†§</sup>	143±17	149±18	141±17
DBP (mmHg)	85±11	79±10 <sup>†</sup>	76±9 <sup>†</sup>	86±10	84±10	78±9 <sup>†</sup>
<b>Biochemical</b>						
FPG (mg/dl)	194±63	144±45 <sup>†</sup>	148±50 <sup>†§</sup>	193±54	176±49	176±52
(mmol/l)	10.8±3.5	8.0±2.5 <sup>†</sup>	8.2±2.8 <sup>†§</sup>	10.7±3.0	9.8±2.7 <sup>†</sup>	9.8±2.9
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.1±1.0	7.6±1.0 <sup>†</sup>	7.5±1.0 <sup>†§</sup>	9.3±1.0	8.7±1.1 <sup>†</sup>	8.6±1.3 <sup>†</sup>
Total cholesterol (mg/dl)	199±40	170±31 <sup>†</sup>	168±31 <sup>†§</sup>	214±57	213±76	208±62
(mmol/l)	5.15±1.04	4.41±0.81 <sup>†</sup>	4.36±0.80 <sup>†§</sup>	5.54±1.47	5.52±1.98	5.39±1.60
LDL-C (mg/dl)	123±38	103±24 <sup>†</sup>	92±16 <sup>†</sup>	115±46	111±34	108±31
(mmol/l)	3.19±0.98	2.68±0.61 <sup>†</sup>	2.37±0.41 <sup>†</sup>	2.98±1.18	2.87±0.88	2.81±0.79
HDL-C (mg/dl)	33±9	35±8 <sup>†</sup>	38±11 <sup>†</sup>	38±12	38±14	40±15 <sup>†</sup>
(mmol/l)	0.86±0.23	0.91±0.22 <sup>†</sup>	0.98±0.29 <sup>†</sup>	0.99±0.32	0.99±0.36	1.04±0.39 <sup>†</sup>



Table 3 - Clinical and biochemical variables\* over the course of the study (0, 6, 12 months). (cont)

Triglycerides (mg/dl)	277±276	172±124 <sup>†</sup>	188±113 <sup>†§</sup>	314±212	337±342	310±270
(mmol/l)	3.13±3.12	1.94±1.40 <sup>†</sup>	2.12±1.28 <sup>†§</sup>	3.55±2.39	3.81±3.87	3.50±3.05
Microalbuminuria (mg/24 h)	21.47±27.41		20.45±54.34	11.78±18.86		10.21±18.69

\*Mean±SD, <sup>†</sup>p<0.05 within group, <sup>‡</sup>p<0.005 within group, <sup>§</sup>change over time between groups p<0.05

Table 4 - Clinical and biochemical variables\* at 18 months (6-month post-intervention).

	<b>Intensive</b>	<b>p</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>	<b>p</b>
	<b>(n = 32)</b>	<b>12 vs. 18</b>	<b>(n = 29)</b>	<b>12 vs. 18</b>	<b>between</b>
		<b>mo.</b>		<b>mo.</b>	<b>groups</b>
					<b>at 18 mo.</b>
<b>Clinical</b>					
Weight (kg)	( ) 95.3±21.0	<0.001	88.0±15.0	ns	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	( ) 33.8±6.1	<0.001	32.7±5.4	ns	ns
SBP (mmHg)	( ) 138±15	0.011	140±20	ns	ns
DBP (mmHg)	79±11	ns	80±8	ns	ns
<b>Biochemical</b>					
FPG (mg/dl)	157±45	ns	173±63	ns	ns
(mmol/l)	8.7±2.5		9.6±3.5		
HbA <sub>1c</sub> (%)	( ) 8.1±1.2	<0.001	8.6±1.3	ns	ns
Total cholesterol (mg/dl)	172±37	ns	197±39	ns	0.014
(mmol/l)	4.45±0.97		5.11±1.02		
LDL-C (mg/dl)	95±25	ns	110±33	ns	0.042
(mmol/l)	2.47±0.66		2.86±0.86		
HDL-C (mg/dl)	37±9	ns	43±16	ns	ns
(mmol/l)	0.97±0.24		1.11±0.41		
Triglycerides (mg/dl)	206±156	ns	259±216	ns	ns
(mmol/l)	2.33±1.76		2.93±2.44		
Exercise volume (METs-h/week)	( ) 11.07±9.62	0.001	8.52±6.25	ns	ns

\*Mean±SD

Table 5 – Diet and physical exercise data\* over the course of the study (0, 6, 12 months).

	Intensive (n=34)			Control (n=35)		
	0	6	12	0	6	12
<b>Estimated daily dietary intake</b>						
Calories (kcal)	2123±495	1913±392	1890±461 <sup>†</sup>	2003±688	1877±666	1835±531 <sup>§</sup>
Carbohydrates (g)	240±66	227±54	224±64	232±81	225±84	214±68
Fat (g)	88±23	75±22	71±19 <sup>†</sup>	79±32	74±33	70±26
Saturated fatty acids (g)	28±10	22±7	22±7 <sup>†</sup>	25±11	23±11	21±9 <sup>†</sup>
Cholesterol (mg)	370±157	315±137	310±140 <sup>†</sup>	299±140	295±142	291±104
<b>Physical exercise</b>						
Exercise volume (METs-h/week)	7.53±9.28	18.99±9.99	19.74±12.70 <sup>†‡</sup>	10.68±12.36	9.15±10.03	9.49±7.91
Exercise tolerance test (min)	5.42±2.18		6.24±2.30 <sup>†‡</sup>	5.24±2.00		5.36±2.24

\*Mean±SD, <sup>†</sup>p<0.05 within group, <sup>‡</sup>change over time between groups p<0.05, <sup>§</sup> p<0.10 within group. Weekly exercise volume was calculated by multiplying total energy expenditure on exercise (in metabolic equivalents (METs) per hour, according to the type of physical activity) by total time spent exercising (frequency X duration).<sup>20</sup>

Table 6 – Medications in patients over the course of the study (0, 6, 12 months) and 6-month post-intervention (18 months).

	Intensive				Control			
	0	6	12	18	0	6	12	18
	(n=36)	(n=35)	(n=34)	(n=32)	(n=36)	(n=36)	(n=35)	(n=29)
<b>Hypoglycemic agents</b>								
Glyburide	23	18	19	19	28	26	27	25
Metformin	31	31	30	28	30	28	27	25
α-glucosidase inhibitors	6	3	2	2	1	2	2	2
1 OHA*	13	13	13	14 <sup>‡</sup>	6	7	6	5
2 OHA	16	17	18	16	24	22	24	21
3 OHA	5	2	1	2	2	2	1	3
Insulin and OHA	12	18 <sup>‡</sup>	21 <sup>‡§</sup>	19 <sup>‡¶</sup>	8	9	10	10
Insulin alone	1	3	2	3	4	4	4	4
Insulin dose (U/kg/d)*	0.47±0.26	0.71±0.32	0.79±0.43 <sup>‡§</sup>	0.79±0.49 <sup>‡¶</sup>	0.57±0.29	0.55±0.25	0.52±0.29	0.47±0.27

Table 6 – Medications in patients over the course of the study (0, 6, 12 months) and 6-month post-intervention (18 months). (cont)

<b>Anti-hypertensive</b>								
1 agent	14	11	9	9	10	12	13	15
2 agents	6	7	6	5	9	9	7	3
3 agents	3	7	10 <sup>§</sup>	10 <sup>‡</sup>	2	3	5	6
<b>Lipid lowering</b>								
Statin	9	20 <sup>‡</sup>	20 <sup>‡§</sup>	20 <sup>‡‡</sup>	8	7	7	5
Fibrate	2	2	3	3	6	5	6	6
Both statin and fibrate	1	4	6 <sup>§</sup>	5	1	3	2	1
<b>Total of pills<sup>†</sup></b>	6.3±3.6	6.2±3.5	6.8±3.4	6.5±3.4	6.0±3.0	6.1±3.1	6.5±3.2	6.4±3.6

\*OHA=oral hypoglycemic agent, <sup>†</sup>mean±SD, <sup>‡</sup>p<0.05 between group, <sup>§</sup>p<0.05 within group between 0 and 12 months,

<sup>‡‡</sup>p<0.05 within group between 0 and 18 months.

Table 7 – Dosages of oral medications\* at 0, 12, and 18 months.

Drug <sup>†</sup>	Intensive			Control		
	0	12	18	0	12	18
<b>Sulfonylureas</b>						
In patients who started or increased insulin	74±34	33±36 <sup>‡</sup>	32±36**	64±28	47±34	72±25 <sup>‡</sup>
n	8	11	11	7	7	7
In patients taking OHA only	25±40	59±37 <sup>§</sup>	60±36**	58±38	67±31	70±34
n	15	8	8	21	20	18
<b>Metformin</b>						
In patients who started or increased insulin	66±27	72±32	83±18	68±17	82±14 <sup>§</sup>	86±15
n	11	19	17	8	9	7
In patients taking OHA only	61±37	83±25 <sup>§</sup>	83±25	62±26	67±29	65±32
n	19	11	11	22	18	18
<b>Fibrate</b>						
	38±52	100±0 <sup>‡</sup>	100±0**	88±35	100±0	100±0
n	3	9	8	7	8	7
<b>Statin</b>						
	17±26	53±30 <sup>‡</sup>	65±33 <sup>***</sup>	38±21	33±21	50±25
n	10	26	25	9	9	6

Table 7 – Dosages of oral medications\* at 0, 12, and 18 months. (cont)

ACE inhibitors		37±23	47±38	59±30**	22±27	51±30 <sup>‡</sup>	47±28
	n	20	16	16	12	18	17
β-blockers		12±30	70±33 <sup>‡</sup>	74±29**	40±44	51±32	55±33
	n	2	13	12	5	8	7
Calcium channel antagonists		69±37	72±40	76±25	43±32	60±28	65±18
	n	5	5	7	7	8	6
Angiotensin-II receptor antagonists		50	89±20 <sup>‡</sup>	92±20**	50±0	25	50
	n	1	7	6	2	1	1
Diuretics		29±36	63±41 <sup>‡</sup>	56±38**	38±33	60±38	64±35
	n	5	9	9	6	7	7

\*The data are percentage of the daily maximal recommended dosage, <sup>‡</sup>mean±SD, <sup>‡</sup>p<0.05 within group

from 0 to 12 months, <sup>§</sup>p<0.10 within group from 0 to 12 months, <sup>‡</sup>p<0.05 within group from 12 to 18 months,

\*\*p<0.05 within group from 0 to 18 months.

Figure 1. Study protocol

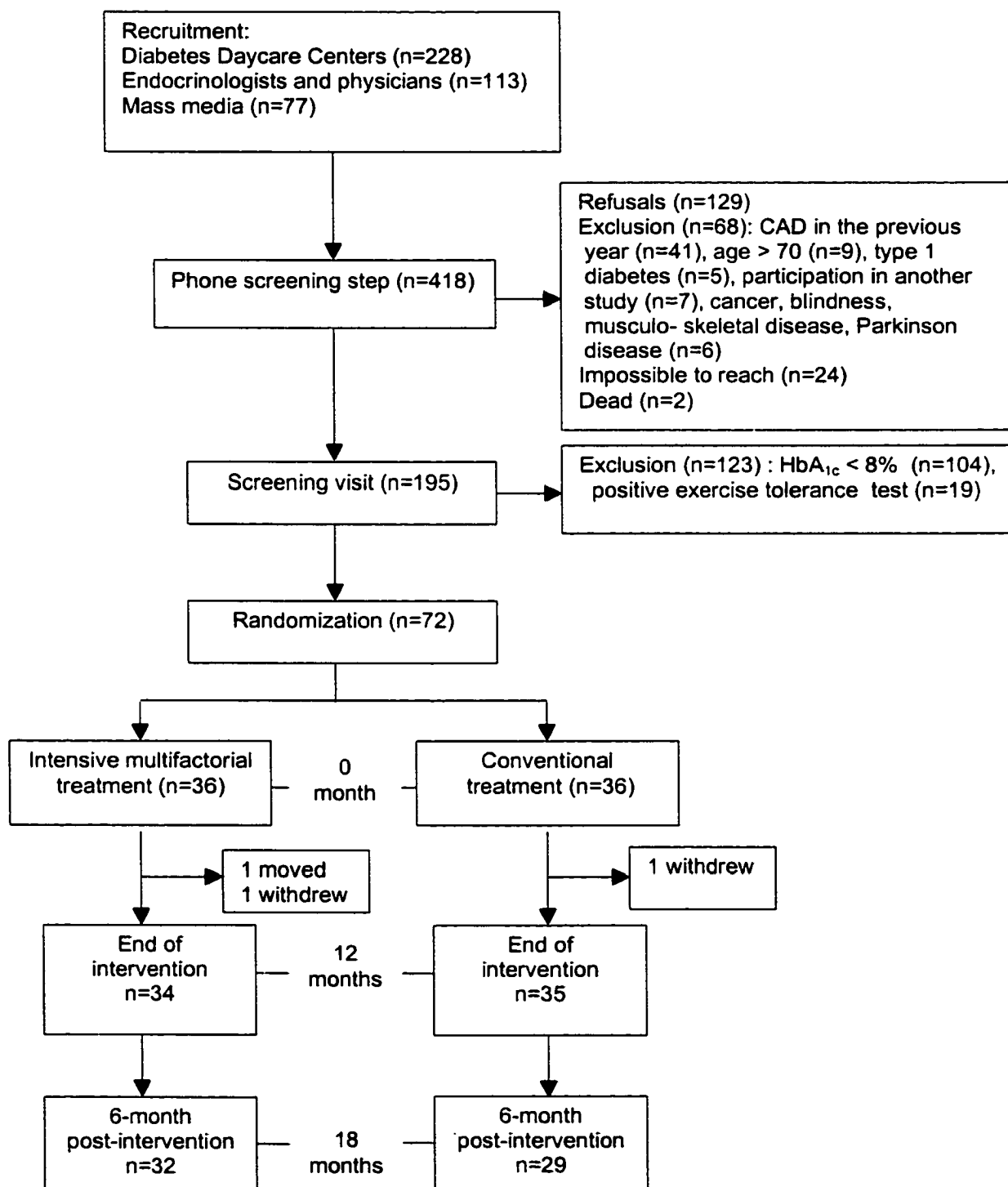
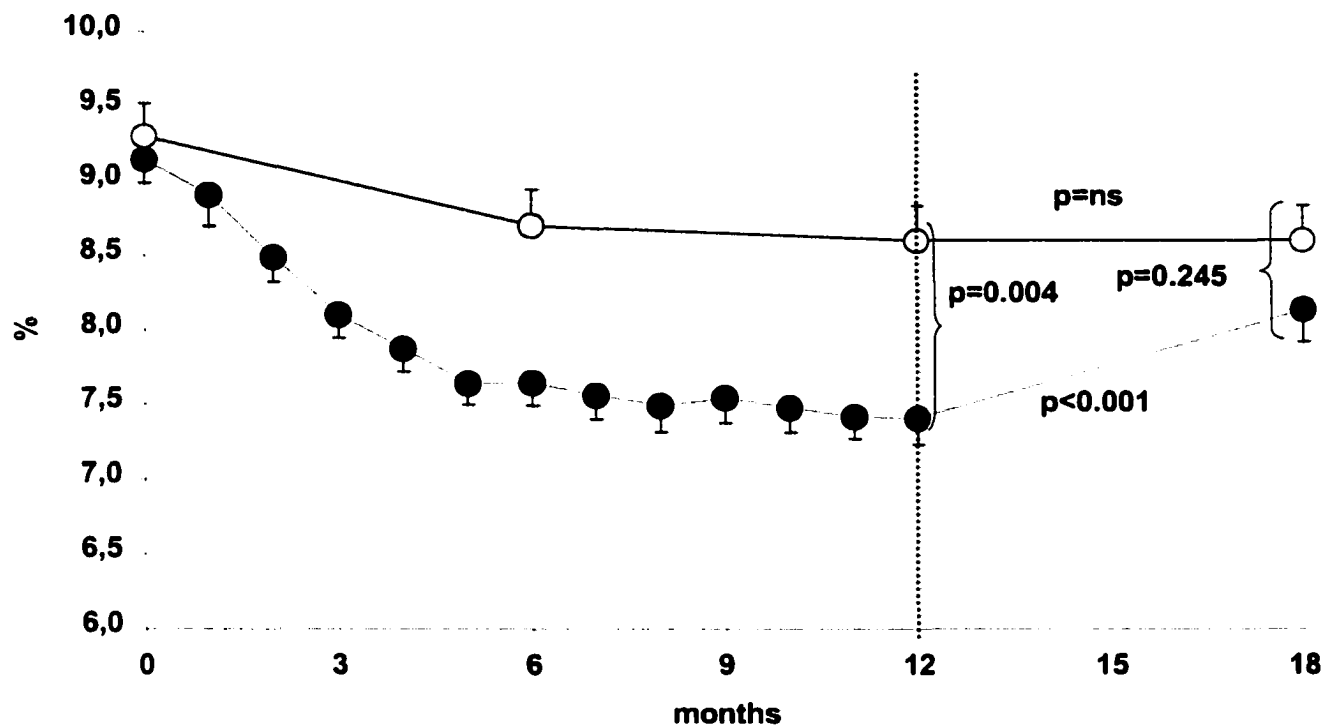




Figure 2. HbA<sub>1c</sub> over the course of the study



intensive group, control group, the vertical bars show the SEM.

### Résultats du ratio cholestérol total/HDL et du tour de taille

Voici les résultats observés à 0, 6 et 12 mois pour le ratio cholestérol total/HDL et le tour de taille dans le groupe intensif et le groupe conventionnel. Le tour de taille a été mesuré à l'aide d'un ruban à mesurer souple à la partie la plus étroite du torse à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque lorsque le sujet est debout après une expiration modérée (Gibson 1990).

	Intensif (n=34)			Conventionnel (n=35)		
	0	6	12	0	6	12
Cholesterol total/HDL*	6.35±2.16	5.04±1.30*	4.73±1.43*	5.92±1.87	6.24±3.42	5.70±2.62 <sup>§</sup>
Tour de taille (cm)* Hommes	111,2±14,7	110±15,2	109,3±15,6	109,7±14,3	108,6±14,3	107,5±13,8
Femmes	106,6±13,2	106,1±14,9	105,3±13,0	104,3±14,0	104,5±14,5	105,8±13,7

\*Moyenne±écart-type, \*p<0.05, \*différence dans le temps p<0.005,

<sup>§</sup>interaction groupe-temps p<0.05

Pour mettre en évidence la contribution possible de la perte de graisse abdominale par rapport à l'amélioration des paramètres métaboliques observés suite à l'approche multifactorielle, les patients du groupe intensif ont été divisés en deux groupes : 1- les patients qui ont perdu 4 cm et plus de tour de taille (n=9) et 2- les patients dont le tour de taille a varié de -1,5 cm à 1,5 cm (n=9). L'analyse de covariance (ANCOVA) à mesures répétées ne montrent qu'une différence significative entre les deux groupes pour le poids et l'IMC (p0,001) mais aucun changement pour la glycémie à jeun, l'HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle et les variables du profil lipidique. Il est possible que la taille des groupes ne nous permette pas d'observer de différence significative.

Parmi les patients qui ont perdu 4 cm et plus de tour de taille de 0 à 12 mois (n=9), des corrélations positives significatives (Pearson) ont été observées entre le changement de tour de taille et le changement de cholestérol total ( $r=0,703$ ,  $p=0,033$ ), le changement de LDL cholestérol ( $r=0,762$ ,  $p=0,017$ ) et le changement de HDL cholestérol ( $r=0,814$ ,  $p=0,008$ ). Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence étant donné la petite taille de l'échantillon. Les relations observées chez ces patients pourraient aussi être influencées par d'autres variables dont la prise des médicaments.

En utilisant le test t de Student pour échantillons indépendants, il y a une différence significative entre les deux groupes de patients (ceux qui ont perdu 4 cm et ceux dont le tour de taille a varié entre -1,5 et 1,5 cm) pour le changement de HDL cholestérol de 0 à 12 mois ( $p=0,026$ ).

Lorsqu'on compare les patients qui ont perdu 4 cm et plus de tour de taille (n=9) à tous les autres patients du groupe intensif (n=25), l'ANCOVA à mesures répétées montre une différence significative entre les deux groupes pour le poids et l'IMC ( $p<0,001$ ) ainsi que le HDL cholestérol ( $p=0,008$ ). Les mêmes différences s'observent lorsqu'un test t de Student est utilisé pour comparer le changement entre les deux groupes (poids et IMC  $p<0,001$  et HDL  $p=0,004$ ).

Les patients du groupe intensif qui ont perdu 2 kg et plus (n=7) ont été comparés aux patients qui ont gagné 2 kg ou plus (n=15). L'ANCOVA à mesures répétées ne montre pas de différences significatives entre les deux groupes, seulement des tendances, pour le HDL cholestérol ( $p=0,073$ ) et le ratio cholestérol total/HDL ( $p=0,068$ ). Si on utilise un test t de Student pour

échantillon indépendant, on observe une différence significative entre les deux groupes pour le changement de HDL cholestérol de 0 à 12 mois ( $p=0,022$ ).

Chez les patients du groupe intensif qui ont perdu 2 kg et plus ( $n=7$ ), il y a une corrélation significative (Spearman  $\rho$ ) entre la quantité de kg perdus et le changement du ratio cholestérol total/HDL ( $r = 0,775$ ,  $p=0,041$ ). Cependant, lorsqu'on regarde la droite de régression, il y a deux sujets qui tirent les extrémités de la droite vers le bas alors que les cinq autres sujets forment un nuage de points. Ces résultats peu probants sont peut-être attribuables à la petite taille des échantillons.

Lorsqu'on compare les patients qui ont perdu 2 kg et plus ( $n=7$ ) à tous les autres patients du groupe intensif ( $n=27$ ), l'analyse de variance à mesures répétées montre une différence significative entre les deux groupes pour le changement de poids et d'IMC ( $p<0,001$ ) ainsi qu'une tendance pour le changement de HDL cholestérol ( $p=0,053$ ) et le ratio cholestérol total/HDL ( $p=0,077$ ). Des différences significatives s'observent lorsqu'un test t de Student est utilisé pour comparer le changement entre les deux groupes (poids et IMC  $p<0,001$ , HDL cholestérol  $p=0,015$ , ratio cholestérol total/HDL  $p=0,022$ ).

Le ratio cholestérol total/HDL a été remesuré à 18 mois (6 mois après la fin de la période d'intervention) et comparé aux valeurs à 12 mois et au prétest.

	Intensif	p	P	Conventionnel	p	p	p
	(n = 34)	12 vs 18 mois	0 vs 18 mois	(n = 29)	12 vs 18 mois	0 vs 18 mois	entre les groupes
Cholesterol total/HDL*	4.84±1.60	ns	<0.001	5.08±1.73	ns	0.001	ns
*Moyenne±écart-type							

**INTENSIVE MULTIFACTORIAL TREATMENT IMPROVES QUALITY OF LIFE:**

**A 12-MONTH RANDOMIZED TRIAL IN POORLY  
CONTROLLED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

MÉNARD, J., PAYETTE, H., BAILLARGEON, J-P.,  
MAHEUX, P., & ARDILOUZE, J-L.

Soumis pour publication à la revue Diabetes Care

**INTENSIVE MULTIFACTORIAL TREATMENT IMPROVES QUALITY OF LIFE:  
A 12-MONTH RANDOMIZED TRIAL IN POORLY  
CONTROLLED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

**Short Running Title:** Quality of life with intensive treatment

Julie Ménard MSc<sup>\*</sup>, Hélène Payette PhD<sup>†</sup>, Jean-Patrice Baillargeon MD<sup>\*</sup>,  
Pierre Maheux MD<sup>\*</sup>, Jean-Luc Ardilouze MD, MSc<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Research Group on Diabetes and Metabolism, Clinical Research Center,  
Sherbrooke University Hospital, Sherbrooke, Quebec, Canada

<sup>†</sup>Research Center on Aging, Sherbrooke Geriatric University Institute, Sherbrooke, Quebec,  
Canada

**To whom correspondence should be addressed:**

Jean-Luc Ardilouze MD, MSc  
Research Group on Diabetes and Metabolism, Clinical Research Center  
Sherbrooke University Hospital  
3001, 12<sup>th</sup> North Avenue  
Sherbrooke, Quebec, Canada J1H 5N4  
Tel.: (819) 346-1110 ext. 15241  
Fax: (819) 564-5292  
e-mail address: jlardilo@courrier.usherb.ca

3532 words, 2 tables, 1 figure

## **Abstract**

**Objectives:** To evaluate the effect of an intensive multifactorial treatment on quality of life (QOL) in poorly controlled patients with type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia.

**Research Design and Methods:** The study was a 12-month randomized controlled trial conducted in an outpatient diabetes clinic in a university hospital. 72 patients with type 2 diabetes,  $54.9 \pm 8.1$  years old, duration of diabetes of  $10.3 \pm 6.9$  years,  $HbA_{1c} \geq 8\%$ , blood pressure (BP)  $> 130/85$  mm Hg and dyslipidemia were assigned to the intensive or control group. The intensive group had monthly visits including clinical and biochemical assessment, education sessions on diet, physical exercise and medical management of diabetes and associated diseases, and adjustments of medication. In addition, bi-monthly telephone contacts provided therapy adjustments and motivation to patients. In the control group, patients were under care of their physicians. QOL, attitudes, knowledge and diabetes self-management were assessed at 0, 6 and 12 months with questionnaires.

**Results:** At baseline, there was no difference between groups. At 12 months, statistically significant greater improvement ( $p < 0.05$ ) was observed in the intensive as compared to the controls for QOL ( $13.17 \pm 10.30$  vs.  $5.58 \pm 13.21\%$ ) coming mainly from the satisfaction scale ( $25.29 \pm 13.93$  vs.  $5.42 \pm 21.67\%$ ), knowledge ( $18.22 \pm 26.34$  vs.  $8.91 \pm 30.39\%$ ) and diabetes self-management ( $22.64 \pm 35.29$  vs.  $6.79 \pm 20.07\%$ ). Attitudes did not change ( $1.4 \pm 10.9$  vs.  $-0.5 \pm 11.8$ ). QOL was not affected by complications and hypoglycemia, and intensive group patients who began insulin therapy improved their QOL.

**Conclusions:** The intensive multifactorial treatment is acceptable by the patients despite the constraints of the program. The health care team likely played a major role in this improvement.

**Key words : type 2 diabetes, quality of life, randomized controlled trial, education, diet, physical exercise, intensive multifactorial treatment**



Patients with diabetes must deal every day with their diabetes and associated diseases, hypertension and dyslipidemia, making countless decisions in an effort to approximate the non-diabetic metabolic state (1). The psychosocial burden of living with diabetes is often a heavy one, and it can often, in turn, affect self-care behavior and, ultimately, long-term glycemic control, the risk of developing long-term complications, and quality of life (QOL) (2,3). It is now a well recognized health outcome measure and it has been recommended that psychosocial well-being improvement be an important goal in diabetes management (4).

Clinical trial evidence has shown that reducing plasma glucose levels (5), blood pressure (BP) (6) and lipids levels (7) slows the development or progression of complications in type 2 diabetic patients. How this information translates into a balance between the need for improving metabolic and clinical control, the fear of unwanted hypoglycemic effects, and the burden imposed by more intense treatment is not clear (8). Individuals trials have usually focused on 1 or, at most, 2 interventions, yet multifactorial interventions are often needed to improve the many possible metabolic derangements but have rarely been evaluated (9) and the impact of this type of intervention on QOL is unknown (10).

We designed a randomized controlled trial to evaluate the effects of an intensive multifactorial treatment including education, diet, physical exercise and medications in poorly controlled patients with type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia. After 12 months, the intensive multifactorial treatment led to major improvements of fasting plasma glucose (FGP), HbA<sub>1c</sub>, systolic BP, total cholesterol and triglycerides over the control group (11).

This paper reports on the effect of the intensive multifactorial intervention on QOL, attitudes, knowledge and diabetes self-management. We hypothesized that a 12-month intensive multifactorial treatment, driven by a highly motivated multidisciplinary team, can improve QOL despite the constraints of the intervention.

### **Research Design and Methods**

Methods have been reported in details elsewhere (11). Briefly, patients with type 2 diabetes (1985 WHO criteria), aged between 30 and 70 and with an  $HbA_{1c} \geq 8\%$  were eligible. Patients with the following characteristics were excluded: hypoglycemia unawareness, severe or uncontrolled cardiovascular disease (history of myocardial infarction in the previous year, current angina or heart failure, intermittent claudication, positive exercise tolerance test), dyspnea class  $> II$  (NYHA), physical disabilities impeding the capacity to participate in the physical exercise program, proteinuria  $>500$  mg/day, proliferative retinopathy, diabetic polyneuropathy, chronic foot ulcers or wounds, psychiatric disease or cognitive impairment interfering with treatment compliance. All participants signed the informed consent to participate in the study in accordance with the Helsinki declaration and the ethics committee of the Sherbrooke University Hospital.

The study was a 12-month randomized controlled trial. Patients were randomized to an intensive multifactorial treatment (I, intensive group) or a conventional treatment (C, control group). The treatment goals were in accordance with the 1998 Clinical Practice Recommendations of the American Diabetes Association (12).

### **The intensive multifactorial treatment**

At each monthly visit, in addition to measurement of clinical and biochemical variables, patients received individual education on diet, physical exercise, medical management and clinical aspects of the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidemia. Seventy six percent of the patients (I: 67%, C: 86%,  $p=ns$ ) had participated in a forward 4-day education program during the year before entry in the study. Medications were adjusted at each visit when necessary. Patients monitored blood glucose at least twice daily. Between each visit, patients received 2 phone calls for information on tests results, therapies adjustments and motivation.

Dietetic counseling included basic principles, carbohydrate counting and how to reduce the amount of fat intake through food choices (13). At each visit, the dietician met each patient for 20 minutes.

A home-based physical exercise program was developed by a professional physical therapist. Each session included warm-up, cardiovascular, resistance and cool-down stretching phases. The frequency (3-5 times/week), the duration of the cardiovascular phase (10-35 min.) and the intensity (50-80% of the calculated maximum) of sessions were adapted to the patients' capacity and increased progressively. All patients were provided with a stationary bicycle, an elastic band and a Polar heart rate monitor (Polar Electro Inc, Woodbury, NY). At monthly visit, information contained in the patient's Polar watch was explained to patients.

At the third month in the study, pharmacological therapy was introduced or increased in the patients who did not reach the treatment goals with lifestyle interventions and their current

medications. Oral hypoglycemic agents (OHA) (glyburide, metformin) were adjusted or combined at the subsequent visits according to glycemia and secondary effects. If HbA<sub>1c</sub> remained 7% , bedtime NPH insulin was introduced. Then, as in the patients already taking insulin, the type of insulin (NPH, premixed preparations, regular, lispro), the number of injections (1 to 4) and the doses were adjusted. To control high BP, ACE inhibitors were used as first line therapy and calcium channel antagonists, diuretics, beta-blockers, angiotensin-II receptor antagonists and alpha-blockers were added as needed. Statins and/or fibrates were prescribed to treat raised fasting LDL and hypertriglyceridemia, respectively. Aspirin (80 mg daily) was given as secondary prevention strategy. In all cases, the optimal dosages and the maximal number of pills were given according to the acceptance of the patients.

### **The conventional treatment**

Patients randomized to the control group remained under care of their physician and/or endocrinologist, as usual. They received results of blood tests by phone. Results and recommended guidelines were also mailed to their physicians.

### **Measurement of outcome variables**

Variables were measured at 0, 6 and 12 months. A questionnaire containing 5 sections named QOL, attitudes, knowledge, diabetes self-management and socio-demographic data had been developed and validated by our group (14). Patients completed the questionnaire at home. The QOL section was adapted from the Diabetes Quality of Life (DQOL) (15) and the Modified Quality of Life Measure for the Youths (MQOLMY) (16) by an expert committee composed of a diabetologist, a primary care physician, 2 nurses, 2 dieticians and 2 researchers. The revised

version was forward translated in French and independently back translated by 2 groups of 4 individuals. The QOL section consists of 46 items within 3 scales including patient's satisfaction, diabetes impact and diabetes-related worries. It uses a 5-point Likert scale rated from 1 (very satisfied, no impact, no worry) to 5 (very dissatisfied, high impact, very worried). To make the results easier to understand and user-friendly, we arithmetically transformed the scores to a 100-point scale  $((5 - \text{score}) \times 25)$  (100 reflects the highest possible QOL score and 0 the lowest possible QOL). (17,18) Analyses were conducted with the transformed data.

Attitudes (ATT34) (19) (34 items) and knowledge (20) (22 items) about diabetes and its treatment were assessed by validated instruments. The ATT34 was already translated in French (21) and the Diabetes Knowledge assessment scale (DKN) was translated by our group. The translation method already described was used in both cases. The score for attitudes ranges from 34 to 170 and for knowledge from 0 to 100. Diabetes self-management section (42 items) was developed by the expert committee and included 5 scales: 1- diet and weight control, 2- glucose self-testing, 3- medication (diet, OHA, insulin), 4- lifestyle habits (exercise, smoking, alcohol) and 5- foot care and prevention of complications.

The socio-demographic data section was built from variables reported to have an influence on the outcome variable. It included information on gender, age, marital status, education level, occupation and duration of diabetes.

Content validity of the questionnaire was assessed by a technique combining the Delphi method and nominal groups. The final French tool has been tested in 36 patients with type 2 diabetes.

The respondents answered the questionnaire 2 times at 1-month intervals. The temporal stability was good. Agreement varied from good (weighted Kappa: 0.41 to 0.60) to very good (weighted Kappa: 0.61 to 0.80). Test-retest reliability of each section was excellent (ICC = 0.81-0.90). The questionnaire had a very good internal consistency (Cronbach's  $\alpha$  = 0.76-0.85). As regards convergence construct validation, the Spearman correlation was 0.38 ( $p=0.030$ ) with the UNISCALE-E of the Quality of Life Index (22). The questionnaire reliably and validly measures the QOL of patients with type 2 diabetes, regardless of their treatment regimen, age or duration of their diabetes.

### **Other variables**

Blood samples were taken at 8h00 am after a 12 hours overnight fast. Fasting plasma glucose (FPG) was measured by a glucose oxydase colorimetric method (Vitros, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Rochester, NY). HbA<sub>1c</sub> was measured by high-performance liquid chromatography (Bio-Rad VARIANT, Hercules, CA). Systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) were taken as the average of 3 readings at 2 minutes intervals performed in the sitting position after 5 minutes of rest, using a mercury-column sphygmomanometer (Welch Allyn Tycos, Arden, NC) with cuff-size adjustment based on arm circumference. Serum total cholesterol, serum HDL and triglycerides concentrations were measured by a colorimetric method (Vitros, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Rochester, NY). Serum LDL was calculated using the Friedewald formula.

Weight and height were measured using a beam balance and a stadiometer (Detecto, Webb City, MO), and BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) was calculated. Hypoglycemia was defined as any glucose measurement

$\leq 3.5$  mmol/L in the logbooks and was qualified as severe if the assistance of another person was required.

### **Indicators of compliance with treatment**

Information of diet, exercise and medications was obtained at 0, 6 and 12 months. Diet was assessed with a 3-day dietary record (23). Exercise volume was estimated using a standard questionnaire in the control group (24). Data from the Polar system were analyzed each month in the intensive group. Information about all medications was obtained from interviews.

### **Statistical analysis**

Analysis was done according to the intention-to-treat principle. Comparisons of both groups at baseline were carried out using Student's t-test,  $\chi^2$  or Fisher's exact test as appropriate. Outcome variables were compared by repeated measures analysis of covariance with baseline values as covariates to examine the effects of group, time and interaction between group and time. The change of the outcome variables between 0 and 6 months were analyzed with paired-samples Student's t-test. At 0 and 12 months, cross-sectional analyses including all subjects were carried out using Pearson's correlation coefficient, and ANOVA and Scheffe's post hoc test were used to test the association of demographic, clinical and treatment regimen variables with QOL. All p values were computed for two-tailed tests at an  $\alpha$  level = 0.05. Statistical analysis was performed using SPSS software version 10.0.5 (SPSS INC., Chicago, IL).

## Results

At the pre-selection step, 418 patients have been contacted to participate in the study. 129 patients refused to participate, 24 were impossible to reach and 2 were dead. Major reasons for exclusion were acute CAD (n=41), aged > 70 (n=9), type 1 diabetes (n=5) and already participating in a study (n=7). Other reasons included cancer, blindness, musculo-skeletal disease and Parkinson disease (n=6). At the screening visit, 123 patients were excluded because of HbA<sub>1c</sub> <8% (n=104) or positive exercise tolerance test (n=19). Finally, 72 patients were randomized. Lost to follow-up was very low and similar in both groups (I: n=2, C: n=2). Only 2 patients in the intensive group missed a visit. At baseline, no difference was observed between the two groups for clinical characteristics (table 1 and see (11)) nor QOL, attitudes, knowledge and diabetes self-management (table 2).

QOL improved significantly in both groups (I:  $p<0.001$ , C:  $p=0.039$ ) (table 2 and figure 1). However, improvement was significantly greater in the intensive group as compared to the controls over the course of the study ( $p=0.003$ ). Improvement in QOL resulted mainly from the satisfaction scale with no significant difference for impact and diabetes-related worry scales (table 2). QOL ( $p=0.012$ ) and the satisfaction scale ( $p=0.005$ ) also improved in the 10 subjects who began insulin therapy over the course of the study (data not shown).

Attitudes scores did not change over the course of the study in both groups. However, it was positively associated with QOL at baseline (I:  $r = -0.646$ ,  $p<0.001$ , C:  $r = -0.654$ ,  $p<0.001$ ) and at 12 months (I:  $r = -0.718$ ,  $p<0.001$ , C:  $r = -0.594$ ,  $p<0.001$ ). Knowledge increased in both groups but the improvement was greater in the intensive ( $p=0.047$ ). Diabetes self-management and its



scales glucose self-testing and foot care and prevention of complications improved in the intensive group ( $p<0.001$ ) and only a trend was found for lifestyle habits scale (table 2).

Taking all participants as a group at baseline, duration of diabetes, presence of complications, living alone and education level were not associated with the QOL score neither with attitudes. Subjects treated with insulin had a worse QOL ( $p=0.023$ ), diabetes had more impact on them ( $p=0.018$ ) and they were more preoccupied ( $p=0.034$ ) than subjects taking OHA only. Diabetes appeared to impact more on women than on men ( $p=0.044$ ) despite a lower score on diabetes self-management ( $p=0.003$ ) and self-glucose testing ( $p=0.028$ ) and lifestyle habits ( $p<0.001$ ) scales in the latter. Subjects 50 years old or over ( $n=53$ ) were more satisfied, showed better QOL, attitudes and diabetes self-management scores than younger subjects ( $p\leq 0.034$ ). Patients with 1 or more complications ( $n=36$ ) had higher score on diabetes self-management ( $p=0.038$ ) and foot care and prevention of complications scale ( $p=0.017$ ). Patients with higher education level (specialized course, college or university) ( $n=26$ ) had better knowledge ( $p<0.001$ ) and higher score on foot care and prevention of complications scale ( $p=0.039$ ).

All clinical and biochemical variables significantly improved over the course of the study in the intensive group ( $p<0.03$ ) although weight did not change significantly. Differences were significantly greater in the intensive group as compared to the controls with respect to FPG, HbA<sub>1c</sub>, SBP, total cholesterol and triglycerides ( $p<0.05$ ). In the intensive group, FPG: -24.1%, HbA<sub>1c</sub>: -18%, SBP: -9.7%, DBP: -10.6%, total cholesterol: -15.3%, LDL: -25.7%, HDL: 14% and triglycerides: -32.3% improved significantly.

Taking all subjects as a group or testing each group separately, no correlation was observed between HbA<sub>1c</sub> and QOL at 0 and 12 months. The number of patients who had at least 1 minor episode of hypoglycemia was similar in both groups (I: 15, C: 15). Severe hypoglycemic event was reported in 3 intensively treated subjects (1 concomitant to acute alcoholic intoxication) but was not associated with the outcomes variables. QOL was neither associated with the occurrence of hypoglycemic or cardiovascular events.

## **Conclusion**

QOL is a concept characterized by functioning (social, physical, emotional, intellectual) and perceptions (well-being, health status) (25). Because it was possible that the demands of intensive multifactorial versus conventional treatments would lead to different levels of patients burden, our questionnaire was administered to assess 3 perspectives: patient satisfaction with him/herself, impact generated by specific features of diabetes management, and worry about anticipated effects of diabetes. Worries have been described as an important way that diabetes can influence the patient (15).

We used a reliable and valid diabetes specific QOL questionnaire focusing on specific problems posed by an individual illness because generic QOL scale, even well-designed, would not address several aspects of life with diabetes such as hypoglycemia, insulin injections, self-monitoring of blood glucose and dietary restrictions, which may be critical to an individual's health-related QOL (1).

In the intensive group, the treatment was multifactorial. It has been demonstrated that both diet and physical exercise intervention improved more QOL than diet or exercise alone (26) suggesting that physicians should not be concerned about promoting lifestyle interventions. Other studies reported that pharmacological therapies aiming to improve glucose control do not affect QOL as measured by generic and diabetes-specific questionnaires (3,18). In our study, more than sustained, QOL improved despite all the demands made to the patients indicating that intensive multifactorial treatment can be promoted without undue concern about adverse effects on QOL. More than QOL, the intensive multifactorial treatment improved clinical and biochemical variables related to the glycemia, blood pressure and serum lipids.(11)

The satisfaction scale could reflect the benefits of such supportive interventions. The study was constructed to provide patients with close and continuous follow-up. The team (endocrinologist, nurse, dietician, physical therapist and study coordinator) was dedicated to the study goals. The availability and the motivation of each member of the team may have promoted a sense of well-being secondary to the high level of support, as in the DCCT (18).

A 75% score for impact and worry scales is usually reported as corresponding to subjects generally not worried and diabetes making only a modest impact on their lives (15). In the intensive group, the impact and diabetes-related worry scores were high at baseline and consequently did not change in our subjects.

Attitudes related to diabetes remained the same suggesting that other items, not measured, as personality traits (19,27), coping skills (27) and motivation (28) may play a role on this aspect.

Higher score on the attitudes scale represents patients with a positive attitude and lower score patients with a negative attitude (19). Our patients may be qualified as having a ‘normal’ attitude about diabetes and its treatment. Their good attitudes at baseline may explain why the score remained the same as it is recognized that attitudes are difficult to change and that it can take longer time to be modified (19).

In the intensive group, knowledge developed more than in the control group as a result of active participation of the patients in the learning process (29). In the control group, for ethical reason, patients benefited of general health and diabetes advice from members of the team at each outcome visit. They met the nurse for blood tests, the dietician for revision of the diet record, the endocrinologist for physical examination and the coordinator of the study gave them a summary of the results of their previous visits. Moreover, they were given clinical and biochemical results by phone within the week following visits. Knowledge may improve as a result of all these factors. However, none of the diabetes self-management scales changed significantly as compared to the intensive group. Increasing knowledge is usually not enough to improved self-management and frequent interactions between patients and health-care providers are needed to change behaviours (30).

Two important scales, glucose self-testing and foot care and prevention of complications, were ameliorated in the intensive group. The former may partly explain glycemic control (31), the latter is expected to reduce diabetic foot complications (32). There was no difference between groups for the diet and weight control, medications and lifestyle habits scales. The perception of our subjects about diet did not change although we observed significant improvements when the

diet was assessed with 3-day dietary records (11). Other studies reported that diet is a difficult element to change in the diabetes management while medications is an easier behavior to adopt (33). Our patients had already a good score on lifestyle habits and medications and they continued to ameliorate. The multidisciplinary team had probably played a role for the improvement on lifestyle habits scale since physical exercise was part of this scale.

The effect of insulin therapy on QOL is controversial. It is usually associated to a greater negative impact on QOL than other therapies (2,17). Hypoglycemic treatment with progressive intensification, from diet alone to OHA to insulin was associated with decrements in QOL in type 2 diabetic patients (1). It has been pointed out that insulin-treated patients may have more co-morbidities and complications which would more impact on QOL than the type of medication per se (17). Other studies using diabetes-specific and generic questionnaires denied these conclusions (34,35). In our study, subjects taking insulin at baseline had indeed a worst QOL than subjects taking OHA, but subjects who began insulin therapy during the study reported also improvement in QOL, suggesting again that support and education are essential components of medication (36).

Gender, marital status and education level have been associated to QOL in a study using a generic tool (SF-20) (2). Complications (2,3) and severity of complications (17) had been logically associated with worsened QOL in both types of diabetes but it has been published that diabetic patients without secondary illness do not see themselves as “obviously ill” (27) and that does not interfere with their QOL. In this paper, socio-demographic factors and complications are not related to QOL with the exception of older age. These discrepancies may be related to

differences in QOL measurement tools or to the low rate and severity of complications observed in our patients.

QOL parallels glycemic control particularly when researchers used a generic questionnaire (1). Our results, as others (3,34,35), did not show any direct link between QOL and glucose control (HbA<sub>1c</sub>). However, the highly motivated team, the close follow-up, the improvements of clinical and biochemical data (11), the low incidence of severe hypoglycemia, the low prevalence and severity of complications along with weight stabilization could explain satisfaction and QOL results (3). They are not likely due to participation in a study per se since changes over time in the intensive group were significantly greater as compared to those observed in the controls.

Patients included in this study were representative of type 2 diabetic patients. They were obese and the control of diabetes, BP and serum lipoproteins was inadequate (37). They came from all social-class and level of education strata. They volunteered to participate in the study but in contrast to the DCCT they were not carefully screened and their level of motivation varied (18). Accordingly, we think that these facts give a good external validity to our study.

Diabetes multifactorial intensive treatment is highly recommended but physicians are often concerned by the intensity of the intervention. This study shows that intensive management is acceptable by patients as QOL and satisfaction improved despite the real constraints of the treatment. Close follow-up and multiple interactions between patients and the caring team play a key role in the efficiency of such a treatment. A longer study, with cost-effectiveness analysis, is needed before our encouraging results could be translated into clinical practice.

## **Acknowledgments**

This work was supported by the Clinical Research Center of the Sherbrooke University Hospital and by grants from Bristol-Myers Squibb and the Québec Diabetes Association (Thetford Mines). We thank Lise Trottier MSc for her assistance in the statistical analyses and André Carpentier MD who revised the manuscript.

## References

1. Rubin RR, Peyrot M: Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 15:205-218, 1999
2. Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J, Chobanian L: Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care* 20:562-567, 1997
3. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control: UKPDS 37. *Diabetes Care* 22:1125-1136, 1999
4. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV: Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 24:561-587, 2001
5. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 352:837-853, 1998
6. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-713, 1998
7. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al.: Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 159:2661-2667, 1999
8. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, et al.: The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic



control in type 2 diabetes: The QuED Study Group-Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:423-429, 2001

9. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353:617-622, 1999

10. Zambanini A, McIntosh CS, Mitchell C, Catalan J, Feher MD: Psychological issues in diabetes. *Lancet* 354:74, 1999

11. Ménard J, Payette H, Baillargeon J-P, Maheux P, Lepage S, Tessier D, et al.: Effect of a 12-month intensive multifactorial treatment in poorly controlled type 2 diabetic patients - a randomized trial with 6-month post-intervention assessment. *Submitted to JAMA* 2001

12. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 1998. *Diabetes Care* 21:S1-S98, 1998

13. American Diabetes Association: Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21:S32-35, 1998

14. Dubuc N: Evaluation de l'utilité d'une unité d'enseignement et de traitement pour diabétiques en regard de la qualité de vie des diabétiques de type II, *MSc Thesis: Community health sciences*, Sherbrooke, University of Sherbrooke, 1994, p 167

15. The DCCT Research Group: Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes Care* 11:725-732, 1988

16. Ingersoll GM, Marrero DG: A modified quality-of-life measure for youths: psychometric properties. *Diabetes Educ* 17:114-118, 1991

17. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA: The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care* 17:267-274, 1994

18. The DCCT Research Group: Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 19:195-203, 1996
19. Dunn SM, Smartt HH, Beeney LJ, Turtle JR: Measurement of emotional adjustment in diabetic patients: validity and reliability of ATT39. *Diabetes Care* 9:480-489, 1986
20. Dunn SM, Bryson JM, Hoskins PL, Alford JB, Handelsman DJ, Turtle JR: Development of the diabetes knowledge (DKN) scales: forms DKNA, DKNB, and DKNC. *Diabetes Care* 7:36-41, 1984
21. Gosselin M, Bergeron J: Etude évaluative du modèle d'adaptation au stress du diabète. *Beta Release* 15:107-116, 1991
22. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, et al.: Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis* 34:585-597, 1981
23. CANDAT: Nutrient Calculation System, in, 5.0<sup>th</sup> ed, London, Ontario, Canada, Godin London Inc., 1997
24. Fitness Canada: Canadian standardized test of fitness (CSTF). Operation manual, 3<sup>rd</sup> ed, in, Ottawa, Ontario, Canada, Minister of Supply and Services, 1987
25. Levine S, Croog SH. What constitute quality of life? A conceptualization of the dimensions of life in healthy populations and patients with cardio-vascular disease, in *Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies*, edited by Wenger NK, Mattson ME, Furburd CD, Elenson J, New York, Le Jacq, 1984, pp 46-58
26. Kaplan RM, Hartwell SL, Wilson DK, Wallace JP: Effects of diet and exercise interventions on control and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gen Intern Med* 2:220-228, 1987

27. Rose M, Burkert U, Scholler G, Schirop T, Danzer G, Klapp BF: Determinants of the quality of life of patients with diabetes under intensified insulin therapy. *Diabetes Care* 21:1876-1885, 1998
28. Lockington TJ, Farrant S, Meadows KA, Dowlatsahi D, Wise PH: Knowledge profile and control in diabetic patients. *Diabet Med* 5:381-386, 1988
29. D'Eramo-Melkus GA, Wylie-Rosett J, Hagan JA: Metabolic impact of education in NIDDM. *Diabetes Care* 15:864-869, 1992
30. Clement S: Diabetes self-management education. *Diabetes Care* 18:1204-1214, 1995
31. Peyrot M, Rubin RR: Modeling the effect of diabetes education on glycemic control. *Diabetes Educ* 20:143-148, 1994
32. Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, Hays LM, Welch MA, Bild DE, et al.: Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 119:36-41, 1993
33. Rubin RR, Peyrot M, Saudek CD: Effect of diabetes education on self-care, metabolic control, and emotional well-being. *Diabetes Care* 12:673-679, 1989
34. de Sonnaville JJ, Snoek FJ, Colly LP, Deville W, Wijkkel D, Heine RJ: Well-being and symptoms in relation to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:919-924, 1998
35. Goddijn PP, Bilo HJ, Feskens EJ, Groeniert KH, van der Zee KI, Meyboom-de Jong B: Longitudinal study on glycaemic control and quality of life in patients with Type 2 diabetes mellitus referred for intensified control. *Diabet Med* 16:23-30, 1999
36. Assal JP, Muhlhauser I, Pernet A, Gfeller R, Jorgens V, Berger M: Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice and research. *Diabetologia* 28:602-613, 1985

37. Harris MI: Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes.

*Diabetes Care* 23:754-758, 2000

Table 1. Baseline characteristics of patients

	Intensive (n=36)	Control (n=36)
Age (yr)*	53.7±7.5	55.9±8.6
Gender (M/F)	27/9	22/14
Duration of diabetes (yr)*	10.6±6.7	10.0±7.3
Smoking	5	6
Married	29	27
Single, widow, separated, divorced	7	9
Full- or part-time employed	19	15
Unemployed	2	3
Retired	8	12
Others	7	6
Education		
1-12 grade	21	25
Specialized cours, collegial, university	15	11
Retinopathy		
- Non-proliferative	6	3
- Photocoagulated	3	0
Microalbuminuria <sup>†</sup>	9	5
Erectile dysfunction	4	2
Neuropathy <sup>‡</sup>	6	5
Myocardial infarction <sup>§</sup>	2	6
Stroke	1	1

\*Mean±SD, <sup>†</sup>30-299 mg/L, <sup>‡</sup>decreased sensation using the 10 g monofilament, <sup>§</sup>more than 1 year ago.

Table 2. QOL, attitudes, knowledge and diabetes self-management over the course of the study (0, 6 and 12 months)

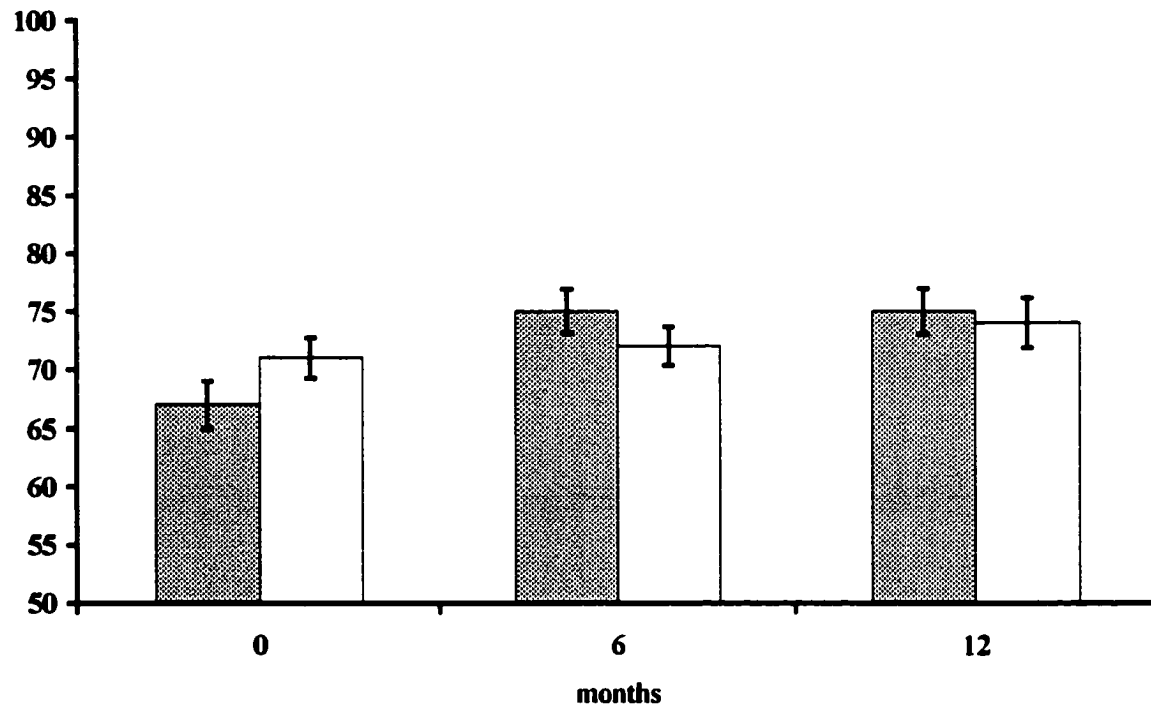
	Intensive (n=34)			Control (n=34)			p <sup>†</sup>
	0	6	12	0	6	12	
Quality of life <sup>*</sup>	67±12	75±11 <sup>†</sup>	75±11 <sup>†</sup>	71±11	72±10	74±12 <sup>†</sup>	0.003
- Satisfaction	56±15	71±14 <sup>†</sup>	73±13 <sup>†</sup>	61±14	67±13 <sup>†</sup>	65±16 <sup>†</sup>	0.000
- Impact	73±14	77±13	75±12	77±11	75±10	78±13	ns
- Diabetes-related worry	72±17	78±15	75±17	76±14	76±15	79±15	ns
Attitudes <sup>*</sup>	114.0±15.58	115.4±16.11	115.3±14.65	112.2±14.75	112.1±13.35	111.8±13.08	ns
Knowledge <sup>*</sup>	67.4±16.77	74.1±13.22 <sup>†</sup>	76.6±13.94 <sup>†</sup>	59.2±21.33	66.3±22.30 <sup>†</sup>	63.2±23.03 <sup>†</sup>	0.047
Diabetes self-management <sup>*</sup>	58.7±10.66	70.6±7.55 <sup>†</sup>	69.2±9.25 <sup>†</sup>	62.0±8.76	64.4±9.48	65.3±10.46	0.000
- Diet and weight control	61.0±11.9	64.7±11.2	64.3±14.1	63.0±9.4	62.6±14.7	65.0±9.27	ns
- Glucose self-testing	52.6±21.0	72.0±14.4 <sup>†</sup>	62.5±19.4 <sup>†</sup>	55.2±23.4	59.0±22.3	56.2±22.6	0.003
- Medication	72.5±26.6	83.2±15.1 <sup>†</sup>	82.1±17.0	81.8±20.8	85.0±15.1	85.7±14.6	ns
- Lifestyle habits	73.7±14.7	84.2±9.6 <sup>†</sup>	81.9±12.3 <sup>†</sup>	71.9±13.9	74.4±13.9	76.0±12.8	0.085
- Foot care and prevention	43.2±21.5	62.5±18.2 <sup>†</sup>	65.3±18.5 <sup>†</sup>	53.6±21.1	57.4±23.63	56.7±22.6	0.000

\*Mean±SD, <sup>†</sup>p<0.05 within group, <sup>†</sup>change over time between groups p<0.05.

For QOL, knowledge and diabetes self-management score ranges from 0 to 100. Higher score reflects positive performance.

For attitudes a score from 34 to 79 reflects a negative and pessimistic attitude, from 80 to 125 a "normal" attitude and from 126 to 170 a positive and optimistic attitude.

Figure 1. QOL over the course of the study in the intensive and control group



■ intensive group  $p < 0.001$ , □ control group  $p = 0.039$ .

Change over time between groups  $p = 0.003$ .

The vertical bars show the SEM.

Higher score represents better QOL.

## **CHAPITRE VII**

### **DISCUSSION**

Les résultats de l'étude ont démontré l'efficacité du programme de traitement multifactoriel intensif, dispensé par une équipe multidisciplinaire, chez des patients avec diabète de type 2 mal contrôlés. Nous avons choisi d'intervenir auprès des patients mal contrôlés car ce sont ceux qui sont le plus à risque de complications (Ohkubo et al. 1995; UKPDS Group 1998d). Diminuer les complications permettrait d'alléger les dépenses du système de santé. À l'aide d'analyses de régression et après ajustements pour l'âge, le sexe et les maladies cardiaques, Gilmer et al. (1997) ont montré que les coûts médicaux occasionnés par les diabétiques étaient étroitement reliés au niveau d'HbA<sub>1c</sub> : au-dessus de 8%, les coûts et les complications à long terme augmentent de façon exponentielle. Ainsi, bien que les recommandations de l'ACD mentionnent qu'un contrôle "inadéquat" du diabète est déterminé par une valeur d'HbA<sub>1c</sub> supérieure à 140% de la limite supérieure de la normale, ce qui correspond à 8,4% selon les valeurs du laboratoire du CHUS (4,0%-6,0%), nous avons pris  $\geq 8\%$  comme critère d'inclusion. Ce seuil satisfait aussi à nos possibilités de recrutement.

#### **7.1 Résultats cliniques et biochimiques à 12 mois**

Dans le GI, toutes les variables cliniques et biochimiques, y compris la qualité de vie, se sont améliorées significativement et le poids est resté stable (voir tableau 3 de l'article 1 et tableau 2 de l'article 2). Les patients du GC ont aussi amélioré de façon significative leur HbA<sub>1c</sub>, leur pression diastolique, leur HDL cholestérol et leur qualité de vie (voir tableau 3 de l'article 1 et tableau 2 de l'article 2). L'ANCOVA à mesures répétées a aussi montré une amélioration



significative dans le temps de la tension artérielle systolique et des concentrations de triglycérides même si la différence entre 0 et 12 mois est faible (voir tableau 3 de l'article 1). Toutefois, les différences de changement dans le GI étaient significativement plus importantes comparativement au GC pour la glycémie à jeun, l'HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle systolique, le cholestérol total, les triglycérides, le ratio cholestérol total/HDL et la qualité de vie ( $p < 0,05$ ).

Si l'on quantifie différemment les bénéfices, dans le GI, le pourcentage d'amélioration était de 24,1% pour la glycémie à jeun, 18% pour l'HbA<sub>1c</sub>, 9,7% pour la tension artérielle systolique, 10,6% pour la diastolique, 15,3% pour le cholestérol total, 25,7% pour le LDL cholestérol, 14% pour le HDL cholestérol, 32,3% pour les triglycérides et 25,5% pour le ratio cholestérol total/HDL. Dans le GC, les pourcentages étaient tous inférieurs à 10.

L'étude Steno (Gaede et al. 1999) est une étude randomisée où l'intervention multifactorielle intensive était probablement assez semblable à la nôtre. La description insuffisante de la méthodologie rend difficile la comparaison des données. Néanmoins, les améliorations que nous avons obtenues sont comparables pour la glycémie à jeun, le cholestérol total, les triglycérides et la créatinine mais supérieurs pour l'HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle systolique, diastolique, le LDL cholestérol et le HDL cholestérol. Les améliorations obtenues pour les variables de traitement sont comparables pour la diète mais supérieures pour le nombre de minutes consacrées à l'activité physique par semaine.

L'échantillon de l'étude Steno était composé de sujets microalbuminuriques avec une HbA<sub>1c</sub> de  $8,4 \pm 1,6\%$  dans le GI et de  $8,8 \pm 1,7\%$  dans le GC (valeur de référence 4,1%-6,4%). Le GI était

donc à 131% et le GC à 137% de la valeur supérieure de la normale soit, pour les valeurs de référence de notre laboratoire, 7,9% (versus 9,1% chez nos patients) pour le GI et 8,2% (versus 9,3%) pour le GC. Nos patients étaient donc beaucoup moins contrôlés que ceux de l'étude Steno et ils correspondent sans doute plus à la réalité des patients diabétiques de type 2, à tout le moins en Amérique du Nord (Cowie et Harris 1995).

Dans l'étude Steno, les patients avaient été suivis pendant une moyenne de 3,8 années. La durée de cette étude a été suffisamment longue pour pouvoir observer une diminution du risque de la néphropathie ( $p=0,01$ ), de progression de la rétinopathie ( $p=0,04$ ), de cécité dans un œil ( $p=0,03$ ), de neuropathie autonome ( $p=0,01$ ) et de la combinaison de mortalité et d'événements macrovasculaires ( $p=0,03$ ) (odds ratio : 0,27 à 0,45). Mais tel n'était pas notre but. Nous voulions tester la faisabilité du programme et son impact sur l'atteinte des objectifs de traitement de l'ACD.

Dans notre étude, les effets du traitement multifactoriel intensif étaient déjà présents six mois après le début de l'étude et ils se sont maintenus jusqu'à la fin de la période d'intervention. C'est aussi ce qui a été observé dans d'autres études de traitement intensif, telles le DCCT chez les types 1 (The DCCT Research Group 1993), l'étude de Kumamoto au Japon chez les types 2 (Ohkubo et al. 1995) et le UKPDS (1998d). On peut donc penser que les composantes utilisées dans un traitement intensif permettent d'améliorer le contrôle glycémique, le bilan lipidique et la tension artérielle dans une période de temps relativement courte et qu'il est possible de maintenir ces valeurs lorsque les patients continuent d'être suivis et traités avec les mêmes objectifs.

Le traitement multifactoriel intensif a amélioré le contrôle de la glycémie ce qui retarde ou

diminue le risque de complications microvasculaires. L'importance du contrôle glycémique n'est plus à justifier : le UKPDS (1998d) et l'étude de Kumamoto (Ohkubo et al. 1995), qui a évalué les effets de l'insulinothérapie intensive chez des patients diabétiques de type 2, ont montré que chaque 1% de diminution de l'HbA<sub>1c</sub> apportait respectivement une réduction de 35% (UKPDS Group 1998d) et 47% (Ohkubo et al. 1995) du risque de rétinopathie proliférative, et de 34% et 62% de celui de la microalbuminurie. Mais le traitement multifactoriel intensif a également réussi à améliorer de façon significative des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (Stamler et al. 1993; Wingard et Barrett-Conner 1995; Frohlich et al. 1998; Fodor et al. 2000), soit : le niveau de LDL cholestérol, le ratio cholestérol total/HDL, les triglycérides, la tension artérielle systolique et le niveau d'activité physique comparativement au GC. Le poids n'a pas augmenté de façon significative. Le tour de taille a diminué d'environ deux cm dans les deux groupes d'étude chez les hommes et d'environ un cm chez les femmes mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Outre l'étude Steno déjà citée, nous n'avons pas trouvé d'autres publications détaillant un programme multifactoriel réellement intensif. Par contre, certaines études ont tenté de démontrer que l'emploi de personnel paramédical permet une diminution des coûts associés au traitement intensif (Aubert et al. 1998; Peters et Davidson 1998; Sadur et al. 1999). L'étude non randomisée de Peters et al. (1998) a évalué les effets d'un suivi du diabète et de la dyslipidémie par une infirmière qui suivait des protocoles détaillés préparés par un médecin. Les patients étaient vus tous les quatre mois. L'HbA<sub>1c</sub> a diminué de 11,9% à 8,8% et le cholestérol total de 7,24 mmol/L à 6,21 mmol/L dans le groupe expérimental alors qu'aucun changement n'était noté dans le groupe témoin. La tension artérielle n'était pas prise en compte dans le programme et elle n'a pas

varié.

Une étude randomisée (Sadur et al. 1999) a évalué les effets des soins dispensés par une équipe multidisciplinaire composée d'une diététiste, d'un psychologue, d'un pharmacien et d'une infirmière sous la supervision de deux diabétologues et a été menée chez des patients diabétiques mal contrôlés ( $HbA_{1c} > 8,5\%$ ). L'intervention a duré six mois ; les contacts avec les patients étaient fréquents, jusqu'à deux fois par semaine pour certains d'entre eux. L' $HbA_{1c}$  a diminué de 9,7% à 8,4% dans le groupe expérimental et de 9,6% à 9,4% dans le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). Les médicaments ont augmenté significativement dans le groupe expérimental comparativement au groupe témoin. Mais ni la dyslipidémie ni la tension artérielle n'étaient traitées et mesurées dans le programme.

Finalement, Aubert et al. (1998) ont évalué les effets d'un programme de suivi de 12 mois dispensé par une infirmière qui suivait des algorithmes de soins sous la supervision d'un généraliste et d'un endocrinologue dans une étude randomisée où le groupe témoin bénéficiait du suivi habituel. Un contact téléphonique hebdomadaire était assuré par l'infirmière avec les patients sous insuline, et toutes les deux semaines pour les patients traités avec diète et HGO. L' $HbA_{1c}$  a diminué de 9,0% à 7,3% dans le groupe expérimental et de 8,9% à 8,3% dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Mais aucune différence significative n'a été observée pour la tension artérielle et le bilan lipidique.

Ces études montrent donc une amélioration du contrôle glycémique mais les valeurs d' $HbA_{1c}$  demeurent souvent supérieures à 8%. La tension artérielle et le bilan lipidique n'étaient pas des

variables traitées agressivement et lorsqu'elles l'étaient, les résultats restent au-dessus des valeurs acceptables. Donc, même si ces études ont évalué de manière plus ou moins convaincante différentes façons de soigner le diabète de type 2, le contrôle de la maladie et des facteurs de risque des maladies macrovasculaires restent inadéquats. En fait, notre étude et celle de Steno montrent des effets sur les trois paramètres pathologiques, soit la glycémie, le bilan lipidique et la tension artérielle.

Les médications sont indispensables chez les patients où la maladie est présente depuis plusieurs années (UKPDS Group 1995). Dans notre étude, l'insulinothérapie et les hypolipémiants ont été prescrits plus souvent dans le groupe de traitement intensif que dans le GC. Cette différence est aussi logiquement rapportée dans l'étude Steno (Gaede et al. 1999). Ces deux protocoles, élaborés par des endocrinologues démontrent que les endocrinologues utilisent un traitement plus agressif que les médecins généralistes. Hellman et al. (1997) ont obtenu une HbA<sub>1c</sub> médiane de 7,3% chez des patients qui ont reçu des soins de longue durée dans une clinique spécialisée en diabétologie, et Miller et al. (2000) ont montré, par une étude transversale, que les lignes directrices de l'Association américaine du diabète étaient globalement mieux suivies pour la glycémie, la tension artérielle et les niveaux de lipides dans la pratique des endocrinologues. Mais ces résultats concernaient l'ensemble des patients traités, aussi bien ceux observants au traitement que les patients peu motivés, non contrôlés et non observants. De fait, les résultats d'une prise en charge "multifactorielle" des patients non contrôlés par les diabétologues cliniciens n'avaient jamais été décrits.

## **7.2 Absence des effets secondaires habituellement rapportés avec un traitement intensif**

Le DCCT (The DCCT Research Group 1993) et le UKPDS (1998d), mais pas l'étude japonaise de Kumamoto (Ohkubo et al. 1995), ont rapporté des effets secondaires associés au traitement intensif soient le gain de poids et les hypoglycémies. Dans notre étude, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes d'étude pour le poids, le nombre d'hypoglycémies mineures ou d'événements majeurs (hypoglycémie majeure, événements cardiaques). La proportion de patients qui ont connu au moins un épisode d'hypoglycémie mineure (41,7% dans chaque groupe) se situe dans les proportions rapportées dans d'autres groupes de traitement intensif (~30% (UKPDS Group 1998d) à 56% (Gaede et al. 1999)). Dans l'étude japonaise, seulement six patients sur 52 avaient eu une hypoglycémie mineure (Ohkubo et al. 1995).

Un gain de poids significatif est généralement rapporté suite à un traitement intensif (3,1 kg à 10 ans dans le UKPDS (1998d) et 1,1 kg/m<sup>2</sup> pour les hommes et 1,8 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes après quatre ans dans l'étude Steno (Gaede et al. 1999)). Dans l'étude japonaise (Ohkubo et al. 1995), les patients n'étaient pas obèses au départ et ils n'ont pas pris de poids. Dans notre étude, le traitement multifactoriel intensif n'a pas causé d'augmentation significative du poids durant la période d'intervention. Ceci est peut-être relié à la composante exercice. En effet, au prétest et à 18 mois, il y avait une faible corrélation négative entre le nombre de minutes d'exercice par semaine et le poids. Notons ici qu'à 18 mois le nombre de minutes d'exercice physique par semaine était aussi corrélé à la tension artérielle systolique, sans qu'il y ait eu changement de la médication.

Ceci suggère que durant la période d'intervention d'un an, l'augmentation significative de

**l'exercice physique a probablement aidé les patients à diminuer leur tension artérielle et à maintenir leur poids malgré le fait que plusieurs sujets aient débuté ou augmenté leur insulinothérapie. Donc, même chez des patients dont la durée moyenne du diabète est supérieure à 10 ans, il ne faut pas sous-estimer les effets de la diète et de l'exercice.**

**L'Association américaine du diabète recommande que l'exercice physique soit pratiqué de trois à cinq fois par semaine à une intensité variant entre 60% et 79% de la fréquence cardiaque maximale et chaque séance devrait durer entre 20 et 60 minutes. Dans notre étude, la durée des séances a été augmentée progressivement, 25 minutes au prétest, 42 minutes à 6 mois et 46 minutes à 12 mois. L'intensité modérée prescrite a été respectée. Malgré tout ce que nous avons organisé pour eux, les résultats de notre étude ont montré que seulement 20 patients sur 34 ont fait trois séances d'exercice et plus durant la période d'intervention. Les recommandations de l'Association américaine sont peut-être un peu optimistes pour les patients avec diabète de type 2 mal contrôlés. Comme la durée de chaque séance se situait à bon niveau, l'augmentation de la fréquence des séances d'exercice pourrait contribuer à diminuer certains paramètres cliniques et métaboliques importants chez les patients avec diabète de type 2.**

**Nous ne pensons pas que la période d'intervention de notre étude ait été trop courte pour observer une perte de poids. Dans les études où les patients diabétiques sont traités de façon intensive i.e. où l'objectif est de ramener la glycémie le plus près possible des valeurs normales, on observe généralement un gain de poids (The DCCT Research Group 1993; UKPDS Group 1998d; Gaede et al. 1999). Dans l'étude du UKPDS (1998d), les patients randomisés au groupe diète seule (groupe témoin) devaient maintenir une glycémie à jeun < 15 mmol/L tandis que cette valeur**

devait être  $< 6$  mmol/L pour les patients du GI traités avec sulfonylurées ou insuline. Sur une période de 10 ans, les patients randomisés au groupe insuline ont pris plus de poids (4,0 kg) que ceux du groupe recevant les sulfonylurées (2,6 kg et 1,7 kg) comparativement au groupe diète seule. Une augmentation de poids de 2,5 kg était déjà présente après un an de suivi dans le GI. Nous pensons donc que bien que notre intervention n'ait pas permis une diminution du poids, elle a tout de même empêché une augmentation significative.

### **7.3 Résultats à 18 mois : importance de l'équipe soignante**

On peut habituellement s'attendre à ce que des patients diabétiques suivis de façon intensive améliorent le contrôle de leur maladie : ils sont dans le cadre d'une étude, ils sont soutenus et ils sont motivés à poursuivre leurs efforts par le personnel médical et paramédical (The DCCT Research Group 1993; Ohkubo et al. 1995; UKPDS Group 1998d; Gaede et al. 1999). Mais le diabète implique une vigilance quotidienne pour bien suivre sa diète, faire de l'exercice, prendre ses médicaments, vérifier ses glycémies, etc. On peut donc aussi s'attendre à un certain relâchement lorsque le patient reçoit moins de soutien (Glasgow et al. 1999).

Lorsque les patients de l'étude ont été revus à 18 mois (six mois après l'arrêt de l'intervention), les sujets du groupe intensif avaient maintenu leurs acquis en ce qui concerne la glycémie à jeun, la tension artérielle diastolique et le bilan lipidique. L'HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle systolique et le poids avaient augmenté mais l'HbA<sub>1c</sub> était demeurée significativement différente de la valeur au prétest alors que la systolique tendait au même résultat. En revanche, les patients ont pris 2,2 kg entre 0 et 18 mois (1,3 kg au cours de la période d'intervention et 0,9 kg dans les six mois qui ont suivi). Nous pensons que cette prise de poids s'explique par la diminution des activités



physiques. Nous n'avons pas pu refaire d'enquête diététique à 18 mois mais il est plausible que cette composante ait aussi été négligée. Pour ce qui est de l'HbA<sub>1c</sub> et de la tension artérielle systolique, leur détérioration ne s'expliquent pas par une diminution de l'observance aux médicaments comme il a été rapporté. Il nous faut donc une fois de plus souligner le rôle de la diète et de l'exercice physique (Eriksson et Lindgarde 1991). On peut aussi imaginer que ces valeurs auraient pu se détériorer davantage si la prise des mesures avait eu lieu plus tardivement. En effet, Norris et al (2001) ont souligné que les résultats d'un suivi post-intervention étaient d'autant meilleurs que la période post-intervention est plus courte.

Ces résultats mettent en lumière l'importance d'un suivi serré et des contacts fréquents entre le patient et l'équipe soignante. Les écrits scientifiques ne fournissent pas de résultats d'études menées après l'arrêt d'un traitement intensif chez des patients diabétiques de type 2. L'étude de Kumamoto, qui a présenté ses résultats après six années de suivi intensif, a récemment publié un deuxième article. Après huit années de suivi, les patients du GI maintiennent toujours leur HbA<sub>1c</sub> à  $7,2\% \pm 1,0\%$  comparativement aux sujets du GC dont l'HbA<sub>1c</sub> n'a pas varié depuis le début de l'étude ( $9,4\% \pm 1,3\%$ ). Mais durant ces huit années, les patients ont toujours été suivis de façon intensive c'est-à-dire en maintenant un contact avec l'équipe soignante toutes les deux semaines (Shichiri et al. 2000).

L'étude EDIC (The DCCT/EDIC Research Group 2000) est la seule à laquelle nous pouvons comparer nos résultats mais elle a été effectuée chez des patients diabétiques de type 1. Quatre ans après la fin du DCCT, période pendant laquelle le traitement des patients a été assuré par leur médecin de famille, la différence entre les valeurs médianes d'HbA<sub>1c</sub> du GI et du GC a diminué

(7,9% et 8,2% respectivement,  $p < 0,001$ ) comparativement aux valeurs de la fin du DCCT (7,2% vs 9,1%,  $p < 0,001$ ). L'écart entre le GI et le GC avait déjà diminué un an après la fin du DCCT. Rappelons que durant le DCCT les patients visitaient l'équipe soignante de façon mensuelle et que les contacts téléphoniques étaient maintenus toutes les semaines (The DCCT Research Group 1987).

Nous concluons ici que le suivi serré des patients par une équipe multidisciplinaire impliquant visites mensuelles, appels téléphoniques et éducation est probablement une condition essentielle à l'acceptation des changements des habitudes de vie et de la pharmacothérapie par les patients. Cependant, la plupart des patients diabétiques de type 2 sont traités par des médecins de famille (Janes 1995) qui ne disposent pas de toutes les ressources offertes par une équipe multidisciplinaire et les patients sont loin d'avoir un contrôle optimal (Harris 2000). Notre travail a démontré la faisabilité de programmes certes lourds mais que beaucoup souhaitent (Pollet et El-Kebbi 1994). Et nous avons montré que ces programmes sont acceptables par les patients comme le prouve l'observance au traitement et l'assiduité aux visites.

#### **7.4 La qualité de vie**

La démarche médicale classique face aux maladies chroniques a toujours été focalisée sur l'amélioration des paramètres cliniques et biochimiques. Ils restent pertinents pour évaluer la gravité du diabète et/ou le succès d'un traitement. Mais la démarche actuelle est de mesurer d'autres critères fondés sur l'expérience des patients; il semble que l'on aille vers un consensus entre chercheurs, cliniciens, décideurs et économistes pour mesurer ces critères reliés à la perception des patients (Chwalow 1998).

Une des forces de notre étude réside dans le fait que la qualité de vie a été mesurée. Elle est encore trop souvent ignorée bien qu'il soit recommandé de l'évaluer chez les patients avec diabète de type 2 (Norris et al. 2001). Il s'agit d'un des aspects négatifs adressés à l'endroit de l'étude multifactorielle Steno (Zambanini et al. 1999).

### **Résultats de l'intervention**

De 0 à 12 mois, la qualité de vie des patients s'est améliorée de façon significative dans les deux groupes et l'étude a montré que, malgré la rigueur et les demandes imposées par le traitement multifactoriel, la qualité de vie des patients du GI s'est améliorée davantage que celle du GC. Il est rassurant de constater qu'un tel programme peut être administré sans inquiétude majeure. Des études ont rapporté que les interventions effectuées pour améliorer le contrôle glycémique ne détérioraient pas la qualité de vie (Weinberger et al. 1995; The DCCT Research Group 1996; U.K. Prospective Diabetes Study Group 1999), mais notre intervention a montré qu'elle peut être améliorée.

Il est toujours difficile de déterminer la signification clinique de l'amélioration de la qualité de vie. Dans le DCCT (The DCCT Research Group 1996), où le score global de la qualité de vie était mesuré sur 100 points, une diminution de 12,5 points était considérée comme un événement sérieux pouvant affecter la qualité de vie. Pour tenter de qualifier l'amélioration de la qualité de vie observée dans notre étude, la grandeur d'effet (effect size) a été calculée. Le résultat donne une grandeur d'effet de 0,74 qui se situe entre un effet modéré (0,50) et un effet important (0,80) (Cohen 1977).

Comme dans le DCCT (The DCCT Research Group 1996), les patients randomisés au GI ont été

suivis par une équipe très motivée qui avait à cœur les soins prodigués aux patients et l'atteinte des objectifs de l'étude. L'équipe disposait de temps pour soigner les patients et ceux-ci se sentaient supportés par l'équipe. Cette disponibilité peut avoir joué un rôle dans l'état de bien-être décrit par les sujets. Le fait que la sous-échelle "satisfaction" se soit grandement améliorée pourrait refléter ce soutien (The DCCT Research Group 1996).

### **L'instrument de mesure**

L'instrument utilisé dans notre étude pour mesurer la qualité de vie était un instrument de mesure spécifique au diabète. Il a été développé et validé à partir du questionnaire Diabetes Quality of Life (DQOL), l'instrument de mesure spécifique au diabète le plus largement utilisé (Rubin et Peyrot 1999). Parmi les études recensées, certaines ont utilisé un questionnaire spécifique au diabète, d'autres un questionnaire général qui mesure la qualité de vie sans toucher aux aspects précis du diabète, d'autres enfin ont utilisé les deux types d'instruments de mesure. Jacobson, DeGroot et Samson (1994) ont évalué la qualité de vie dans un échantillon hétérogène de patients diabétiques de type 1 et de type 2 avec le DQOL et le SF-36, un questionnaire général de qualité de vie. Le DQOL semblait plus sensible aux aspects touchant le style de vie que le SF-36 et les auteurs ont conclu que les deux questionnaires pouvaient être utilisés de façon complémentaire. Une autre étude, où ont été utilisés un questionnaire spécifique au diabète (Diabetes Health Profiles) et un questionnaire général (Rand-36), a montré que, malgré certaines lacunes du questionnaire spécifique (sensibilité au changement), celui-ci fournissait des informations qui ne pouvaient être obtenues avec le questionnaire général (Goddijn et al. 1999). Quoiqu'il en soit, l'utilisation d'un instrument spécifique au diabète permet de mettre l'emphasis sur les aspects touchant précisément la maladie et c'est ce que nous voulions étudier. Un instrument général bien

développé et validé ne pourra évaluer certains aspects de la vie des patients diabétiques tels les hypoglycémies, les injections d'insuline, l'auto-contrôle de la glycémie et les restrictions alimentaires, autant de facteurs qui peuvent jouer un rôle majeur dans la qualité de vie d'un individu diabétique (Rubin et Peyrot 1999).

### **La qualité de vie et le type de traitement**

Notre étude n'a pas confirmé d'autres travaux où l'insulinothérapie avait un impact plus négatif sur la qualité de vie que la diète seule ou la prise d'HGO (Jacobson et al. 1994; Glasgow et al. 1997). De même, Rubin et Peyrot (1999) ont rapporté que chez les patients diabétiques de type 2, l'intensification du traitement, c'est-à-dire le passage de la diète aux HGO puis à l'insuline, était associée à une diminution de la qualité de vie. Toutefois, d'autres chercheurs ont montré l'absence d'un impact négatif de l'insulinothérapie (de Sonnaville et al. 1998; van der Does et al. 1998; Goddijn et al. 1999).

Au prétest de notre étude, les analyses menées sur tous les sujets ont montré que les patients sous insuline avaient une moins bonne qualité de vie que ceux sous HGO. Cette différence n'était plus significative à 12 mois dans le GI : il y a eu une augmentation significative de la qualité de vie et de la sous-échelle "satisfaction" chez les sujets qui ont débuté l'insulinothérapie en cours d'étude. Ceci est peut-être relié au fait que ces patients ont reçu toute l'éducation et le soutien nécessaires à cette étape de leur traitement par les membres de l'équipe soignante (The DCCT Research Group 1996). La faible incidence des hypoglycémies, la prévalence peu élevée des complications et de leur gravité ainsi que le maintien du poids pendant les 12 mois d'intervention sont d'autres éléments explicatifs de l'amélioration de la qualité de vie dans le GI (U.K.

Prospective Diabetes Study Group 1999).

### **La qualité de vie et les attitudes**

Au prétest et à 12 mois, la qualité de vie et ses sous-échelles étaient corrélées positivement aux attitudes qui elles n'ont pas changé tout au long de l'étude. Ceci signifie que d'autres items qui n'ont pas été mesurés, comme les traits de personnalité (Dunn et al. 1986; Rose et al. 1998), pourraient jouer un rôle. Il est quand même intéressant de constater que les attitudes reliées au diabète n'ont pas changé durant l'étude alors que les patients ont reçu de l'éducation et qu'ils ont été vus et appelés tous les mois pendant un an. Il est possible que la période d'intervention d'un an n'ait pas été suffisamment longue pour amener un tel changement. Il faut aussi rappeler que les patients de notre étude avaient de bonnes attitudes au prétest.

### **La qualité de vie et les autres variables**

Contrairement à d'autres études (Rubin et Peyrot 1999), le sexe, l'état matrimonial et le niveau d'éducation n'étaient pas associés avec la qualité de vie, bien que les patients de notre étude âgés de 50 ans et plus ( $n=53$ ) avaient une meilleure qualité de vie que les plus jeunes ( $< 50$  ans). La présence de complications, spécialement deux ou plus, a été associée à une diminution de la qualité de vie (Rubin et Peyrot 1999). Toutefois, de telles corrélations n'ont pas été observées dans notre étude où seulement 13 patients (18,1%) avaient deux complications ou plus et où la gravité des complications était faible. Rose et al. (1998) ont montré, en utilisant une technique statistique sophistiquée de modélisation, que les stratégies utilisées pour faire face à un problème et les traits de personnalité covariaient significativement avec tous les domaines reliés à la qualité de vie et avaient plus d'impact que les complications sur la qualité de vie. Rappelons que les

attentes face à la santé et les habiletés à faire face aux limitations et aux incapacités peuvent affecter grandement la perception qu'une personne a de sa santé et de sa satisfaction de la vie. En effet, deux personnes ayant le même état de santé peuvent avoir une qualité de vie très différente (Rose et al. 1998; Testa et Simonson 1998).

Plusieurs études suggèrent qu'un meilleur contrôle de la glycémie est relié à une meilleure qualité de vie et cette association est plus forte avec les instruments spécifiques au diabète qu'avec les instruments généraux. Mais comme dans d'autres études (Weinberger et al. 1995; Goddijn et al. 1999; U.K. Prospective Diabetes Study Group 1999), nous n'avons pas pu démontrer cette relation, même si nous avons utilisé un instrument spécifique et validé et que nous avons une étendue assez large de valeurs d'HbA<sub>1c</sub>.

Bien qu'aucune corrélation n'ait été observée entre l'exercice physique mesurée par le nombre de minutes d'exercice par semaine et le score de qualité de vie, il est possible que la pratique régulière d'activité physique puisse avoir joué un rôle dans l'amélioration de la qualité de vie chez les patients du GI. Des études ont rapporté que le niveau d'activité physique était relié à plusieurs dimensions (bien-être, fonctionnement physique, social, mental) de la qualité de vie (Stewart et al. 1994; Glasgow et al. 1997). Il est possible de penser que l'absence de corrélation entre le nombre de minutes consacrées à l'activité physique par semaine et la qualité de vie n'est justement pas directement reliée au nombre de minutes. En effet, deux personnes qui pratiquent l'activité physique à la même fréquence et de façon régulière peuvent avoir le même score de qualité de vie même si la durée des séances de l'une de ces personnes est deux fois plus longue que l'autre.

Le questionnaire que nous avons choisi est un questionnaire auto-administré. Ce type d'administration possède l'avantage de diminuer les coûts de collecte des données comparativement à un questionnaire qui doit être administré à l'aide d'une entrevue, mais il a par contre le désavantage de fournir des réponses incomplètes. Dans notre cas, les questionnaires ont été revus par la coordonnatrice de l'étude lorsque les participants remettaient leur questionnaire et ceux-ci ont été invités à compléter les questions qui n'avaient pas été répondues. Les qualités métriques du questionnaire sont rapportées dans le 2<sup>e</sup> article et il s'avère que le questionnaire est fiable et valide. De plus, la qualité de vie a été mesurée à l'aide de différentes questions ce qui donne une information plus précises et moins limitée que les questionnaires où la qualité de vie n'est mesurée qu'avec une seule question (Guyatt et al. 1993).

Des biais reliés à la forme des questions peuvent avoir apporté des réponses incorrectes de la part de certains répondants. Le choix des réponses sous la forme de l'échelle de Likert "totalement en désaccord, en désaccord, ne sais pas, en accord, tout à fait en accord" peut porter à confusion pour certaines questions telles "La plupart des médecins ne comprennent pas vraiment ce que ça veut dire pour moi d'être atteint(e) de diabète". Ceci a été rapporté par quelques répondants. La longueur du questionnaire a pu aussi faire en sorte que certaines personnes aient été moins concentrées sur leurs réponses vers la fin du questionnaire quoique la dernière partie concerne les connaissances avec des questions et choix de réponses assez courts (Fortin et al. 1988).

D'autres biais reliés à la personnalité des répondants tels la désirabilité sociale peut compromettre les réponses à certaines questions parce que le sujet veut plaire aux chercheurs (McDowell et



Newell 1987). L'effet Hawthorne représente également un autre biais où le sujet est conscient qu'il est observé ou mesuré. Cependant, comme dans notre étude, le groupe expérimental s'est amélioré davantage que le groupe témoin, les effets bénéfiques apportés par le traitement sont directement reliés à celui-ci et non pas au fait que les sujets se sentaient observés ou qu'ils recevaient davantage d'attention (Burns et Grove 1987). Finalement, comme le devis de l'étude était une étude randomisée avec groupe témoin, on peut s'attendre que les biais présentés aient été contrôlés.

Nous avons montré que malgré les exigences du traitement multifactoriel intensif, la qualité de vie des patients s'est améliorée. Chez les types 2, le UKPDS (1999) avait montré que la qualité de vie des patients était restée stable. Dans l'étude Steno (Gaede et al. 1999), la qualité de vie n'a pas été évaluée et nous n'avons pas trouvé d'autres études de qualité de vie effectuées dans un contexte semblable à notre programme.

### **7.5 Les objectifs de l'ACD sont difficiles à atteindre**

Dans notre étude, le pourcentage de patients qui ont atteint les objectifs de traitement de l'ACD dans le GI est comparé au GC (GI/GC). Ces pourcentages sont souvent faibles tout comme les différences entre les groupes : glycémie à jeun : 41/20% ( $p=0,056$ ),  $HbA_{1c} < 7\%$  : 35/9% ( $p=0,007$ ),  $HbA_{1c} < 8,4\%$  : 85/40% ( $p=0,000$ ), tension artérielle systolique : 41/20% ( $p=0,056$ ), diastolique : 85/77% ( $p=0,387$ ), LDL cholestérol : 77/54% ( $p=0,053$ ), triglycérides : 56/37% ( $p=0,119$ ) et ratio cholestérol total/HDL: 47/34% ( $p=0,280$ ). La comparaison des deux groupes ne montre donc de différences significatives que pour l' $HbA_{1c}$ . Des tendances sont relevées pour la glycémie à jeun, la tension artérielle systolique et le LDL cholestérol. L'ensemble plaide cependant en faveur de

l'efficacité du traitement multifactoriel intensif. Les objectifs de traitement de l'ACD sont donc difficiles à atteindre : moins de 50% des patients ont réussi à les atteindre pour la glycémie à jeun, le contrôle optimal de l'HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle systolique et le ratio cholestérol total/HDL. Ces résultats modestes ont été obtenus malgré tout l'arsenal thérapeutique utilisé dans le traitement multifactoriel intensif. Le même phénomène a été observé dans le DCCT où 44% des patients recevant le traitement intensif ont atteint l'objectif d'HbA<sub>1c</sub> 6,05% au moins une fois durant l'étude, et où moins de 5% des patients ont réussi à maintenir ce niveau tout au long de l'étude (The DCCT Research Group 1993). Ce type d'analyse n'a pas été fait dans les études de Steno (Gaede et al. 1999), de Kumamoto (Ohkubo et al. 1995) ou le UKPDS (1998d).

Le DCCT (The DCCT Research Group 1993) et le UKPDS (1998d) ont établi le lien de causalité entre le contrôle glycémique et les complications microvasculaires, et ont établi le niveau d'HbA<sub>1c</sub> comme prédicteur de la santé future de la personne diabétique. Mais l'atteinte d'un niveau optimal d'HbA<sub>1c</sub> par le patient demeure difficile. Selon Wolpert et Anderson (2001), l'HbA<sub>1c</sub> est plus qu'une mesure objective du contrôle glycémique pour le patient diabétique; il s'agit d'un jugement de sa performance, de sa compétence et de sa propre valeur. Selon ces auteurs, fixer des objectifs trop ambitieux qui ne tiennent compte ni des difficultés de prise en charge du diabète par le patient, ni des réalités de la vie, peut mener à un désengagement de la part du patient. Dans notre étude, à 12 mois, l'HbA<sub>1c</sub> dans le GI était de 7,5% et 35% des patients ont atteint un contrôle optimal. Il est donc possible que les patients aient fait tout ce qui leur était possible mais qu'ils aient décidé de s'en tenir à un contrôle sous-optimal plutôt qu'optimal de leur diabète.

### **7.6 Explications des résultats dans le groupe conventionnel**

Les patients du GC ont amélioré de façon significative leur HbA<sub>1c</sub>, leur pression diastolique, leur HDL cholestérol et leur qualité de vie.

Lorsqu'on regarde les moyennes des variables de la diète (sauf les acides gras saturés,  $p < 0,05$ ), de l'exercice physique ou des médications, il n'y a pas de différence significative entre 0 et 12 mois. Cependant, il est possible que certains patients aient amélioré leur alimentation, leur niveau d'exercice physique ou que leurs médications aient eu une influence. En exprimant les classes de médicaments en pourcentage de leur posologie maximale (en accord avec le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 1998 du Canada), la metformine a augmenté légèrement chez les patients chez qui l'insuline a été débutée ou augmentée ( $p = 0,081$ ). Pour le traitement de l'HTA, les IEC ont augmenté de façon significative ( $p < 0,001$ ).

Le simple fait de participer à l'étude pourrait aussi avoir contribué à l'amélioration des résultats (effet Hawthorne) (Grufferman 1999). Les patients possédaient un bon niveau de motivation au prétest et étaient prêts à prendre en main le contrôle de leur maladie.

Finalement, il nous faut dire que les patients du GC ont bénéficié d'un meilleur suivi que ce qu'il est habituellement convenu d'appeler un suivi conventionnel par le médecin de famille. Dans ce groupe, 25 patients étaient suivis par un endocrinologue en plus de leur médecin généraliste. Les patients ont participé à quatre visites (0, 6, 12 et 18 mois) ; la coordonnatrice de l'étude leur a téléphoné avant chaque visite pour fixer un rendez-vous ; durant les visites, les patients ont rencontré l'infirmière pour les prélèvements sanguins, la diététiste pour la révision de leur journal

alimentaire, le médecin pour l'examen clinique et la coordonnatrice de l'étude leur a remis une feuille résumant les résultats de leurs visites précédentes. Chacun de ces intervenants a pu transmettre des informations relatives au bon contrôle du diabète. Finalement, la coordonnatrice a rappelé les patients durant la semaine suivant leur visite pour leur transmettre leurs résultats cliniques et biochimiques et ceux-ci ont également été envoyés par la poste à leurs médecins traitants.

Tous ces éléments ont pu contribué aux améliorations constatées dans le GC. Cela donne d'autant plus de valeur aux différences significatives observées entre les groupes et renforce l'efficacité de la prise en charge multifactorielle intensive.

### **7.7 Forces et limites de l'étude**

L'étude était randomisée. Ce devis permet de démontrer de façon convaincante l'effet d'un traitement en contrôlant plusieurs facteurs (vécu du sujet en cours d'étude, répétition de la mesure, validité des instruments, régression vers la moyenne, sélection, perte au suivi) qui pourraient menacer la validité interne de l'étude (Ladouceur et Bégin 1986). Nous avons utilisé l'ANCOVA à mesures répétées, la mesure du prétest étant la covariable. L'ANCOVA à mesures répétées tient compte de l'effet du temps, du traitement et de l'interaction groupe-temps (Fleiss 1986).

Les résultats de notre étude peuvent être considérés comme "conservateurs" puisque les données ont été analysées en intention de traiter. En effet nous savons que certains sujets du GI n'ont pas toujours suivi les recommandations pour la diète et à l'exercice physique. Plus de 60% des

patients du GI ont atteint le pourcentage recommandé pour l'apport glucidique, mais seulement 30,3% pour l'apport lipidique malgré des diminutions significatives des lipides et en particulier des acides gras saturés.

Le pourcentage de patients qui ont fait de l'exercice trois fois ou plus par semaine était de 58,8% dans le GI. Nous considérons ce pourcentage comme modéré étant donné tous les efforts qui ont été consentis pour que les patients s'activent régulièrement. Il s'agit cependant d'un pourcentage élevé par rapport à ce qui est habituellement observé dans la population en général. Au Québec, parmi les personnes âgées de 45 à 64 ans, 25,9% des hommes et 28,1% des femmes déclarent pratiquer une activité physique trois fois et plus par semaine (Nolin et al. 2000).

Le programme d'exercice physique utilisé pendant l'étude a permis aux patients de pratiquer leur exercice à domicile. Il a été démontré que ce type de programme était meilleur ou aussi efficace que les programmes d'exercice en groupe et supervisé en regard de l'observance (King et al. 1991; Schneider et al. 1992), de l'amélioration de la capacité fonctionnelle, des lipides sanguins, du poids et de la composition corporelle (Brubaker et al. 2000). Dans un contexte de santé publique, un programme d'exercice à domicile pourrait être offert à un coût moindre si les bicyclettes stationnaires étaient remplacées par un programme basé sur la marche.

Le traitement multifactoriel intensif pourrait sans doute être appliqué à la plupart des patients diabétiques de type 2 : les caractéristiques des sujets de l'étude sont comparables à celles des patients diabétiques de type 2 (Harris 2000). Les patients provenaient de toutes les classes sociales, possédaient différents niveaux d'éducation, étaient volontaires pour participer à l'étude

et leur niveau de motivation était varié. Contrairement au DCCT où les patients avaient été attentivement choisis et où les résultats ne sont généralisables qu'à des patients hautement motivés (The DCCT Research Group 1996), les résultats de notre étude sont applicables à la majorité des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés. Ces remarques ne s'appliquent bien sûr qu'aux populations caucasiennes des pays industrialisés (Aubert et al. 1998; Gaede et al. 1999).

L'observance des sujets aux différentes composantes du traitement intensif (diète, exercice, médications) et à leurs visites démontre la faisabilité du programme et augmente la validité externe de l'étude. Deux patients (un dans chaque groupe) ne se sont pas présentés à la visite à 12 mois et un patient dans le GI a déménagé cinq mois après le début de l'étude. La faible perte au suivi dans le GI tend à prouver que les patients bien suivis sont motivés à continuer. Dans le GC, les appels téléphoniques de transmission des résultats et l'envoi des résultats aux médecins traitants ont probablement favorisé leur motivation à venir à chacune des visites.

Parmi les limites à la validité externe de l'étude, il faut noter les coûts découlant d'un tel programme. Les salaires des professionnels de l'équipe multidisciplinaire représentent probablement le montant le plus important. À ceci s'ajoutent les prélèvements sanguins, les photocopies de matériel éducatif et des carnets des patients ainsi que les frais de poste. En se plaçant dans le contexte de l'étude, il faut aussi additionner les montants reliés au stationnement et au déjeuner qui ont été payés aux patients à chacune de leurs visites, le coût des bicyclettes stationnaires, des bandes élastiques, des montres Polar et du logiciel d'analyse des données des montres, des photocopies de questionnaires, d'envois postaux et des fêtes organisées pour souligner certains événements et maintenir la motivation des participants. Toutefois, est-ce que

les retombées positives de l'application d'un tel programme en termes de réduction des complications contrebalancent les coûts ? Seule une analyse coûts-bénéfices rigoureuse pourrait permettre de répondre à cette question.

### **Composantes du traitement**

Notre programme multifactoriel comportait trois composantes : diète, exercice et médication. Le devis de l'étude ne nous permet pas de différencier les effets spécifiques de chacune des composantes mais ceci n'était pas notre but. Plusieurs études ont évalué une composante, la diète ou l'exercice, (Ruderman et al. 1979; Krotkiewski et al. 1985; Laitinen et al. 1993; Soukup et Kovalski 1993; Franz et al. 1995; Khan et Rupp 1995; Lehmann et al. 1995) ou la combinaison des deux (Wing et al. 1988; Schneider et al. 1992; Vanninen et al. 1992; Blonk et al. 1994; Agurs-Collins et al. 1997). Mais très rares sont les études où ont été décrits les effets d'un programme multifactoriel. Nous n'en avons retrouvé que deux déjà citées (Lucas et al. 1987; Gaede et al. 1999).

Une autre question se pose : quel est le rôle de chacune des composantes du traitement multifactoriel ? Un devis utilisant sept groupes (diète, exercice, médicaments, diète+exercice, diète+médications, exercice+médications et diète+exercice+médications), pour comparer les composantes et les combinaisons de composantes, pourrait répondre à cette question. Mais serait-il éthiquement acceptable, après deux à quatre mois de suivi, de priver les patients des groupes diète, exercice ou diète+exercice présentant toujours une  $HbA_{1c} \geq 8\%$ , une tension artérielle élevée ou un bilan lipidique athérogène d'un ajustement de leur médication ? Un modèle de régression multivariée pourrait aussi être bâti. Mais la taille de l'échantillon, calculée pour

répondre aux hypothèses de l'étude, ne nous permettrait pas d'établir un modèle de régression stable pour répondre à la question.

### **7.8 Quelles sont les barrières qui empêchent l'utilisation d'un traitement multifactoriel intensif pour tous les patients diabétiques de type 2?**

Bien que cette question dépasse les buts et objectifs de l'étude proposée, quelques pistes peuvent être suggérées.

Une étude menée à l'aide d'un questionnaire rapporte que dans l'esprit des médecins l'obstacle majeur est la non-observance des traitements par les patients (Drass et al. 1998). On sait effectivement que la diète (Schlundt et al. 1994) et l'activité physique sont les recommandations les plus difficiles à suivre pour les patients, beaucoup plus que ne l'est la prise des médicaments (Ruggiero et al. 1997; Glasgow et al. 1999; Glasgow et al. 2001). Dans une autre étude (Dalewitz et al. 2000), l'HbA<sub>1c</sub> était corrélée à l'âge des patients et à leur assiduité aux visites, tandis que pour les médecins, la motivation du patient, sa compréhension de la maladie et son observance à la diète et à la médication étaient corrélées au contrôle du diabète.

Il est souvent très difficile pour le médecin généraliste de suivre de près ses patients diabétiques : il ne dispose pas de ressources humaines, financières et matérielles pour dispenser les meilleurs soins possibles (Drass et al. 1998; Cabana et al. 1999). Les patients de notre étude avaient un niveau de motivation suffisant pour être volontaires et ils ont rapidement apprécié la différence de prise en charge. Les résultats ne se sont pas fait attendre ; à six mois, les différences de changement par rapport au prétest étaient significatives pour les variables cliniques, biochimiques



( $p < 0,03$ ) et la qualité de vie ( $p = 0,004$ ). Pourtant, un médecin motivé, mis au défi comme ceux qui traitaient les patients du GC, peut avoir un effet significatif sur sa clientèle. La motivation du médecin va sans doute de pair avec celle de ses patients (Belfiglio et al. 2001). Il est aussi logique de penser que les connaissances des médecins auront un impact sur leurs attitudes et finalement influenceront leurs comportements (Cabana et al. 1999).

La même étude (Cabana et al. 1999) a évalué les raisons qui empêcheraient les médecins de suivre les recommandations de pratique clinique. Le médecin ne peut se tenir informé de toutes les recommandations : il ne pourra donc pas bien les appliquer. Le degré de désaccord avec les recommandations, un faible sentiment d'auto-efficacité ( le médecin pense qu'il n'arrivera pas à appliquer les recommandations), le manque de motivation et le sentiment de doute quant aux résultats attendus peuvent jouer un rôle.

Finalement, même pour un médecin qui aurait les connaissances et les attitudes appropriées, d'autres barrières ont été identifiées : le manque de temps, de système de suivi et les sentiments humanistes font que de nombreux médecins tolèrent des résultats inadéquats et n'osent pas prescrire un traitement qui demandera passablement d'effort à leurs patients (Drass et al. 1998; Dalewitz et al. 2000).

Par-dessus tout cela vient encore s'ajouter la notion de "petit diabète" ou de "diabète léger". Il semble en effet que dans l'esprit des patients autant que dans celui des médecins, le diabète de type 2 soit moins grave et moins potentiellement invalidant que le diabète de type 1 (Kenny et al. 1993; Belfiglio et al. 2001). Espérons que les études telles que le UKPDS (1998d, 1998e) ou tous

les autres travaux sur la prévention primaire ou secondaire des accidents cardiovasculaires sauront infléchir cet état d'esprit.

Les coûts afférents à ce type de prise en charge sont un obstacle. Traiter "sérieusement" les patients coûte cher alors que les bénéfices à court terme sont peu visibles. Ceci a récemment été débattu et il a été montré qu'un épisode de contrôle aussi court que 12 mois était déjà bénéfique sur les coûts directs et indirects (Wagner et al. 2001). Mais il ne s'agit là que d'exemples épars quoiqu'on devrait considérer avec beaucoup de sérieux les résultats du UKPDS (1998a; Gray et al. 2000) qui a intégré 23 équipes à travers le Royaume-Uni. En fait, l'investissement est très certainement efficace.

## **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

Le traitement multifactoriel intensif décrit dans cette étude associait la diète, l'exercice physique et les médicaments. Il était dispensé par une équipe multidisciplinaire très motivante ; les patients avec diabète de type 2 mal contrôlés étaient vus mensuellement et ils recevaient deux appels téléphoniques entre chaque visite. Ils suivaient leur diète et pratiquaient environ trois séances d'exercice physique par semaine. Leur traitement pharmacologique comprenait des HGO, l'insuline, des hypotenseurs et des hypolipémiants diversement associés.

Cette étude a montré qu'un programme de traitement multifactoriel intensif d'une durée de 12 mois visant les objectifs de traitement de l'ACD permet d'améliorer de façon significative la glycémie à jeun, l'HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle systolique, le cholestérol total, les triglycérides et le ratio cholestérol total/HDL. Un contrôle presque optimal a été obtenu chez ces patients qui sont les plus à risque de complications diabétiques et cardiovasculaires.

Contrairement à ce qui est habituellement observé avec ce type de traitement, le poids n'a pas augmenté de façon significative chez les sujets du GI et le nombre d'hypoglycémies par mois fût le même dans les deux groupes.

Le programme de traitement est faisable et acceptable par les patients : malgré la rigueur et les exigences du programme, la qualité de vie des patients, mesurée par un questionnaire spécifique au diabète, s'est améliorée de façon significative. Le traitement multifactoriel intensif peut donc être prescrit sans inquiétude de détériorer le bien-être des patients.

Lorsque les patients ont été revus six mois après l'arrêt du programme, les bénéfices ont été maintenus pour la glycémie à jeun, la tension artérielle diastolique et le profil lipidique, mais l'HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle systolique et le poids avaient augmenté de façon significative quoique l'HbA<sub>1c</sub> était toujours significativement inférieure de la valeur au prétest. Ces résultats suggèrent donc qu'un suivi rigoureux doit être offert aux patients et que les interactions avec l'équipe soignante sont de première importance.

Il découle de cette étude que le système de santé devrait prévoir améliorer les soins apportés aux personnes diabétiques de type 2 en permettant leur suivi serré par des équipes spécialisées. L'ACD recommande que les soins accordés aux personnes diabétiques soient organisés autour d'une équipe multidisciplinaire. Ces équipes pourraient aussi faciliter les ajustements thérapeutiques et soutenir la motivation des patients. Les diététistes et les éducateurs physiques, souvent délaissés, devraient systématiquement faire partie de ces équipes car la diète et l'activité physique demandent davantage d'effort aux patients que la prise des médicaments : les changements permanents du mode de vie ne s'effectuent que sur une longue période de temps. Les coûts de traitement augmenteraient, mais cet investissement serait compensé par une réduction des coûts reliés aux complications.

Les programmes multifactoriels intensifs devraient aussi être évalués sur une plus longue période chez les patients non contrôlés. Ceci permettrait de vérifier si le programme diminue les risques de complications microvasculaires et macrovasculaires et de réaliser une analyse coûts-bénéfices.

## RÉFÉRENCES

- Agurs-Collins, T. D., Kumanyika, S. K., Ten Have, T. R., Adams-Campbell, L. L. (1997). A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. Diabetes Care 20: 1503-1511.
- Aiello, L. P., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D., Ferris, F. L., et al. (1998). Diabetic retinopathy. Diabetes Care 21: 143-156.
- Alberti, K. G., Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetic Medicine 15: 539-553.
- Altman, J. J. (1990). Néphropathie diabétique. Hypertension artérielle. Infections urinaires. Traité de diabétologie. Paris, Pradel: 508-510.
- American Diabetes Association (1995a). The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise. Alexandria, American Diabetes Association.
- American Diabetes Association (1995b). The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. Diabetes Care 18: 1510-1518.
- American Diabetes Association (1998). Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. Diabetes Care 21: 296-309.
- American Diabetes Association (2000). Type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care 23: 381-389.
- American Diabetes Association (2001). Clinical practice recommendations. Diabetes Care 24: S51-S55.
- Anderson, R. M., Fitzgerald, J. T., Wisdom, K., Davis, W. K., Hiss, R. G. (1997). A comparison of global versus disease-specific quality-of-life measures in patients with NIDDM. Diabetes Care 20: 299-305.
- Andrews, G., MacMahon, S. W., Austin, A., Byrne, D. G. (1982). Hypertension: comparison of drug and non-drug treatments. British Medical Journal Clinical Research Ed 284: 1523-1526.
- Armitage, J. (1999). Lipid-lowering trials in diabetes. European Heart Journal 1: M13-M17.
- Association Diabète Québec (2001). [www.diabete.qc.ca](http://www.diabete.qc.ca). 2001.
- Aubert, R. E., Herman, W. H., Waters, J., Moore, W., Sutton, D., Peterson, B. L., et al. (1998). Nurse case management to improve glycemic control in diabetic patients in a health maintenance organization. A randomized, controlled trial. Annals of Internal Medicine 129: 605-612.

- Bailey, C. J., Turner, R. C. (1996). Metformin. New England Journal of Medicine 334: 574-579.
- Baillargeon, J.-P., Maheux, P. (1998). Attention à la dyslipidémie chez le patient diabétique. Le clinicien mars 1998: 121-136.
- Bakris, G. L. (1995). Pathogenesis of hypertension in diabetes. Diabetes Reviews 3: 460-476.
- Balkau, B., Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabetic Medicine 16: 442-443.
- Belfiglio, M., De Berardis, G., Franciosi, M., Cavaliere, D., Di Nardo, B., Greenfield, S., et al. (2001). The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic control in type 2 diabetes: The QuED Study Group-quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Diabetes Care 24: 423-429.
- Bjorntorp, P. (1988). Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes-Metabolism Reviews 4: 615-622.
- Bjorntorp, P. (1992). Abdominal obesity and the metabolic syndrome. Annals of Medicine 24: 465-468.
- Blair, S. N. (1993). Evidence for success of exercise in weight loss and control. Annals of Internal Medicine 119: 702-706.
- Blonk, M. C., Jacobs, M. A., Biesheuvel, E. H., Weeda-Mannak, W. L., Heine, R. J. (1994). Influences on weight loss in type 2 diabetic patients: little long-term benefit from group behaviour therapy and exercise training. Diabetic Medicine 11: 449-457.
- Bo, S., Cavallo-Perin, P., Gentile, L. (1999). Prevalence of patients reaching the targets of good control in normal clinical practice. A cohort-based study in type 2 diabetes. Diabetes Care 22: 2092.
- Bogardus, C., Taskinen, M. R., Zawadzki, J., Lillioja, S., Mott, D., Howard, B. V. (1986). Increased resting metabolic rates in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of sulfonylurea therapy. Diabetes 35: 1-5.
- Bonanome, A., Visona, A., Lusiani, L., Beltramello, G., Confortin, L., Biffanti, S., et al. (1991). Carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effects of a low-fat, high-carbohydrate diet vs a diet high in monounsaturated fatty acids. American Journal of Clinical Nutrition 54: 586-590.
- Bradley, C., Gamsu, D. S. (1994). Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. Diabetic Medicine 11: 510-516.

Broussard, B. A., Valway, S. E., Kaufman, S., Beaver, S., Gohdes, D. (1993). Clinical hypertension and its interaction with diabetes among American Indians and Alaska Natives. Estimated rates from ambulatory care data. Diabetes Care 16: 292-296.

Brown, S. A. (1990). Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. Patient Education & Counseling 16: 189-215.

Brubaker, P. H., Rejeski, W. J., Smith, M. J., Sevensky, K. H., Lamb, K. A., Sotile, W. M., et al. (2000). A home-based maintenance exercise program after center-based cardiac rehabilitation: effects on blood lipids, body composition, and functional capacity. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation 20: 50-56.

Burchfiel, C. M., Curb, J. D., Sharp, D. S., Rodriguez, B. L., Arakaki, R., Chyou, P. H., et al. (1995). Distribution and correlates of insulin in elderly men. The Honolulu Heart Program. Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology 15: 2213-2221.

Burns, N., Grove, S. (1987). The Practice of Nursing Research : Conduct, Critique & Utilization. Philadelphia, W.B. Saunders Co.

Cabana, M. D., Rand, C. S., Powe, N. R., Wu, A. W., Wilson, M. H., Abboud, P. A., et al. (1999). Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 282: 1458-1465.

Campbell, L. V., Marmot, P. E., Dyer, J. A., Borkman, M., Storlien, L. H. (1994). The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for NIDDM. Diabetes Care 17: 177-182.

Canadian Diabetes Association (2001). [www.diabetes.ca](http://www.diabetes.ca). 2001.

Casiglia, E., Zanette, G., Mazza, A., Donadon, V., Donada, C., Pizziol, A., et al. (2000). Cardiovascular mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A controlled study among 683 diabetics and 683 age- and sex-matched normal subjects. European Journal of Epidemiology 16: 677-684.

Caulfield, M., Lavender, P., Farrall, M., Munroe, P., Lawson, M., Turner, P., et al. (1994). Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. New England Journal of Medicine 330: 1629-1633.

Chehade, J. M., Mooradian, A. D. (2000). A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. Drugs 60: 95-113.

Chiasson, J. L., Josse, R. G., Hunt, J. A., Palmason, C., Rodger, N. W., Ross, S. A., et al. (1994). The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. Annals of Internal Medicine 121: 928-935.

Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (1996). The effect of pravastatin on

coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. New England Journal of Medicine 335: 1001-1009.

Chwalow, A. J. (1998). La qualite de vie: doit-elle être prise en compte dans l'objectif thérapeutique? Diabetes & Metabolism 24: 42-44.

Clark, C. M. (1998). How should we respond to the worldwide diabetes epidemic? Diabetes Care 21: 475-476.

Clark, C. M., Vinicor, F. (1996). Risks and benefits of intensive management in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Fifth Regenstrief Conference. Annals of Internal Medicine 124: 81-85.

Cohen, J. (1977). Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York, Academic Press.

Colditz, G. A., Willett, W. C., Rotnitzky, A., Manson, J. E. (1995). Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Annals of Internal Medicine 122: 481-486.

Coonrod, B. A., Betschart, J., Harris, M. I. (1994). Frequency and determinants of diabetes patient education among adults in the U.S. population. Diabetes Care 17: 852-858.

Cowie, C. C., Harris, M. I. (1995). Physical and Metabolic Characteristics of Persons with Diabetes. Diabetes in America, 2nd Edition. National Institute of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, NIH Publication No. 95-1468: 117-164.

Cryer, P. E., Fisher, J. N., Shamoon, H. (1994). Hypoglycemia. Diabetes Care 17: 734-755.

Dalewitz, J., Khan, N., Hershey, C. O. (2000). Barriers to control of blood glucose in diabetes mellitus. American Journal of Medical Quality 15: 16-25.

Dawson, K. G., McKenzie, J. K., Ross, S. A., Chiasson, J. L., Hamet, P. (1993). Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 5. Hypertension and diabetes. CMAJ 149: 821-826.

de Sonnaville, J. J., Snoek, F. J., Colly, L. P., Deville, W., Wijkkel, D., Heine, R. J. (1998). Well-being and symptoms in relation to insulin therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 21: 919-924.

DeFronzo, R. A. (1988). The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 37: 667-687.

DeFronzo, R. A. (1999). Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine 131: 281-303.

DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C., Ferrannini, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care 15: 318-368.



DeFronzo, R. A., Goodman, A. M. (1995). Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. New England Journal of Medicine 333: 541-549.

DeFronzo, R. A., Sherwin, R. S., Kraemer, N. (1987). Effect of physical training on insulin action in obesity. Diabetes 36: 1379-1385.

Després, J. P. (1997). Visceral obesity, insulin resistance, and dyslipidemia: contribution of endurance exercise training to the treatment of the plurimetabolic syndrome. Exercise & Sport Sciences Reviews 25: 271-300.

Després, J. P., Lamarche, B. (1994). Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. Journal of Internal Medicine 236: 7-22.

Devlin, J. T. (1992). Effects of exercise on insulin sensitivity in humans. Diabetes Care 15: 1690-1693.

Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators (2001). Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet 357: 905-910.

Drass, J., Kell, S., Osborn, M., Bausell, B., Corcoran, J., Jr. Moskowitz, A., et al. (1998). Diabetes care for Medicare beneficiaries. Attitudes and behaviors of primary care physicians. Diabetes Care 21: 1282-1287.

Dunn, S. M. (1990). Rethinking the models and modes of diabetes education. Patient Education & Counseling 16: 281-286.

Dunn, S. M., Smartt, H. H., Beeney, L. J., Turtle, J. R. (1986). Measurement of emotional adjustment in diabetic patients: validity and reliability of ATT39. Diabetes Care 9: 480-489.

Duvillard, L., Pont, F., Florentin, E., Galland-Jos, C., Gambert, P., Verges, B. (2000). Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes: a stable isotope kinetic study. European Journal of Clinical Investigation 30: 685-694.

Eastman, R. C. (1995). Neuropathy in diabetes. Diabetes in America, 2nd edition. National Institute of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, NIH Publication No. 95-1468: 339-348.

Eastman, R. C., Javitt, J. C., Herman, W. H., Dasbach, E. J., Copley-Merriman, C., Maier, W., et al. (1997). Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. Diabetes Care 20: 735-744.

Eastman, R. C., Siebert, C. W., Harris, M., Gorden, P. (1993). Clinical review 51: Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

77: 1105-1107.

Eckel, R. H. (1999). Natural history of macrovascular disease and classic risk factors for atherosclerosis. Session summary. Diabetes Care 22: C21-C24.

Einhorn, D., Rendell, M., Rosenzweig, J., Egan, J. W., Mathisen, A. L., Schneider, R. L. (2000). Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. Clinical Therapeutics 22: 1395-1409.

Elkeles, R. S., Diamond, J. R., Poulter, C., Dhanjil, S., Nicolaides, A. N., Mahmood, S., et al. (1998). Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. Diabetes Care 21: 641-648.

Eriksson, J., Tuominen, J., Valle, T., Sundberg, S., Sovijarvi, A., Lindholm, H., et al. (1998). Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? Hormone & Metabolic Research 30: 37-41.

Eriksson, J. G. (1999). Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. Sports Medicine 27: 381-391.

Eriksson, K. F., Lindgarde, F. (1991). Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. Diabetologia 34: 891-898.

Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board (1992). Clinical practice guidelines for treatment of diabetes mellitus. CMAJ 147: 697-712.

Feldman, R. D., Campbell, N. R., Larochelle, P. (1999). Clinical problem solving based on the 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. CMAJ 161 Suppl 12: S18-S22.

Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. New England Journal of Medicine 344: 1343-1350.

Fleiss, J. L. (1986). Repeated measurements studies. The design and analysis of clinical experiments. New York, John Wiley & Sons: 220-240.

Fodor, J. G., Frohlich, J. J., Genest, J. J., Jr., McPherson, P. R. (2000). Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. CMAJ 162: 1441-1447.

Fontbonne, A., Eschwege, E., Cambien, F., Richard, J. L., Ducimetiere, P., Thibault, N., et al. (1989). Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with

impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia 32: 300-304.

Fortin, F., Taggart, E., K  rouac, S., Normand, S. (1988). Introduction    la recherche. Auto-apprentissage assist   par ordinateur. Ville Mont-Royal, D  carie.

Franssila-Kallunki, A., Groop, L. (1992). Factors associated with basal metabolic rate in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 35: 962-966.

Franz, M. J., Monk, A., Barry, B., McClain, K., Weaver, T., Cooper, N., et al. (1995). Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. Journal of the American Dietetic Association 95: 1009-1017.

Frohlich, J., Fodor, G., McPherson, R., Genest, J., Langner, N. (1998). Rationale for and outline of the recommendations of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias: interim report. Canadian Journal of Cardiology 14: 17A-21A.

Gaede, P., Vedel, P., Parving, H. H., Pedersen, O. (1999). Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 353: 617-622.

Garg, A., Bantle, J. P., Henry, R. R., Coulston, A. M., Griver, K. A., Raatz, S. K., et al. (1994). Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. JAMA 271: 1421-1428.

Garg, A., Bonanome, A., Grundy, S. M., Zhang, Z. J., Unger, R. H. (1988). Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 319: 829-834.

Garg, A., Grundy, S. M., Koffler, M. (1992a). Effect of high carbohydrate intake on hyperglycemia, islet function, and plasma lipoproteins in NIDDM. Diabetes Care 15: 1572-1580.

Garg, A., Grundy, S. M., Unger, R. H. (1992b). Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. Diabetes 41: 1278-1285.

Geiss, L. S., Herman, W. H., Smith, P. J. (1995). Mortality in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes in America, 2nd edition. National Institute of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, NIH Publication No. 95-1468: 233-258.

Genuth, S. (1990). Insulin use in NIDDM. Diabetes Care 13: 1240-1264.

Genuth, S. (1996). Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine 124: 104-109.

- Gibson, R. S. (1990). Principles of Nutritional Assessment. New York, Oxford University Press.
- Gilmer, T. P., O'Connor, P. J., Manning, W. G., Rush, W. A. (1997). The cost to health plans of poor glycemic control. Diabetes Care 20: 1847-1853.
- Glasgow, R. E., Fisher, E. B., Anderson, B. J., LaGreca, A., Marrero, D., Johnson, S. B., et al. (1999). Behavioral science in diabetes. Contributions and opportunities. Diabetes Care 22: 832-843.
- Glasgow, R. E., Ruggiero, L., Eakin, E. G., Dryfoos, J., Chobanian, L. (1997). Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. Diabetes Care 20: 562-567.
- Glasgow, R. E., Toobert, D. J., Gillette, C. D. (2001). Psychological barriers to diabetes self-management and quality of life. Diabetes Spectrum 14: 33-41.
- Goddijn, P. P., Bilo, H. J., Feskens, E. J., Groenier, K. H., van der Zee, K. I., Meyboom-de Jong, B. (1999). Longitudinal study on glycaemic control and quality of life in patients with Type 2 diabetes mellitus referred for intensified control. Diabetic Medicine 16: 23-30.
- Goldberg, R. B., Einhorn, D., Lucas, C. P., Rendell, M. S., Damsbo, P., Huang, W. C., et al. (1998). A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 21: 1897-1903.
- Goodyear, L. J., Kahn, B. B. (1998). Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. Annual Review of Medicine 49: 235-261.
- Gray, A., Raikou, M., McGuire, A., Fenn, P., Stevens, R., Cull, C., et al. (2000). Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). BMJ 320: 1373-1378.
- Griffin, B. A., Freeman, D. J., Tait, G. W., Thomson, J., Caslake, M. J., Packard, C. J., et al. (1994). Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis 106: 241-253.
- Groop, L., Ekstrand, A., Forsblom, C., Widen, E., Groop, P. H., Teppo, A. M., et al. (1993). Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 36: 642-647.
- Grufferman, S. (1999). Complexity and the Hawthorne effect in community trials. Epidemiology 10: 209-210.
- Guyatt, G. H., Feeny, D. H., Patrick, D. L. (1993). Measuring health-related quality of life. Annals of Internal Medicine 118: 622-629.

- Haffner, S. M. (1998). Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 21: 160-178.
- Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnemaa, T., Pyorala, K., Laakso, M. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. New England Journal of Medicine 339: 229-234.
- Haffner, S. M., Valdez, R. A., Hazuda, H. P., Mitchell, B. D., Morales, P. A., Stern, M. P. (1992). Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 41: 715-722.
- Haim, M., Benderly, M., Brunner, D., Behar, S., Graff, E., Reicher-Reiss, H., et al. (1999). Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. Circulation 100: 475-482.
- Hamman, R. F. (1992). Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Diabetes-Metabolism Reviews 8: 287-338.
- Harris, M., Eastman, R., Cowie, C. (1993). Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. Diabetes Care 16: 1446-1452.
- Harris, M. I. (1996). Medical care for patients with diabetes. Epidemiologic aspects. Annals of Internal Medicine 124: 117-122.
- Harris, M. I. (2000). Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 23: 754-758.
- Harris, M. I., Flegal, K. M., Cowie, C. C., Eberhardt, M. S., Goldstein, D. E., Little, R. R., et al. (1998). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 21: 518-524.
- Hellman, R., Regan, J., Rosen, H. (1997). Effect of intensive treatment of diabetes of the risk of death or renal failure in NIDDM and IDDM. Diabetes Care 20: 258-264.
- Helmrich, S. P., Ragland, D. R., Leung, R. W., Paffenbarger, R. S., Jr. (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 325: 147-152.
- Henry, R. R., Wallace, P., Olefsky, J. M. (1986). Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 35: 990-998.
- Herman, W. H., Alexander, C. M., Cook, J. R., Boccuzzi, S. J., Musliner, T. A., Pedersen, T. R., et al. (1999). Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Diabetes Care 22: 1771-1778.

- Herman, W. H., Aubert, R. E., Engelgau, M. M., Thompson, T. J., Ali, M. A., Sous, E. S., et al. (1998). Diabetes mellitus in Egypt: glycaemic control and microvascular and neuropathic complications. Diabetic Medicine 15: 1045-1051.
- Holleman, F., Hoekstra, J. B. (1997). Insulin lispro. New England Journal of Medicine 337: 176-183.
- Honkola, A., Forsen, T., Eriksson, J. (1997). Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. Acta Diabetologica 34: 245-248.
- HOT Study Group (1998). Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 351: 1755-1762.
- Howard, B. V. (1995). Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. Diabetes Reviews 3: 423-432.
- Howard, B. V., Howard, W. J. (1998). LDL cholesterol and troglitazone therapy. Diabetes Care 21: 2201-2203.
- Howard, B. V., Magee, M. F. (2000). Diabetes and cardiovascular disease. Current Atherosclerosis Reports 2: 476-481.
- Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C. G., et al. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. New England Journal of Medicine 345: 790-797.
- Ishii, T., Yamakita, T., Sato, T., Tanaka, S., Fujii, S. (1998). Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. Diabetes Care 21: 1353-1355.
- Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsen, B., Lahti, K., Nissen, M., et al. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 24: 683-689.
- Ivy, J. L. (1997). Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Sports Medicine 24: 321-336.
- Jacobson, A. M., de Groot, M., Samson, J. A. (1994). The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. Diabetes Care 17: 267-274.
- Janes, G. R. (1995). Ambulatory medical care for diabetes. Diabetes in America, 2nd Edition. National Institute of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, NIH Publication No. 95-1468: 541-571.
- Jarrett, R. J., Shipley, M. J. (1985). Mortality and associated risk factors in diabetics. Acta Endocrinologica 272: 21-26.

- Kahn, C. R. (1994). Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. Diabetes 43: 1066-1084.
- Kannel, W. B., McGee, D. L. (1979). Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation 59: 8-13.
- Kanuk, L., Berenson, C. (1975). Mail survey and response rates : a litterature review. J.Marketing.Res. 12: 440-453.
- Kaplan, R. M., Hartwell, S. L., Wilson, D. K., Wallace, J. P. (1987). Effects of diet and exercise interventions on control and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of General Internal Medicine 2: 220-228.
- Katz, S. (1987). The science of quality of life. Journal of Chronic Diseases 40: 459-463.
- Kelley, D. E. (1995). Effects of weight loss on glucose homeostasis in NIDDM. Diabetes Reviews 3: 366-377.
- Kenny, S. J., Smith, P. J., Goldschmid, M. G., Newman, J. M., Herman, W. H. (1993). Survey of physician practice behaviors related to diabetes mellitus in the U.S. Physician adherence to consensus recommendations. Diabetes Care 16: 1507-1510.
- Khan, S., Rupp, J. (1995). The effect of exercise conditioning, diet, and drug therapy on glycosylated hemoglobin levels in type 2 (NIDDM) diabetics. Journal of Sports Medicine & Physical Fitness 35: 281-288.
- King, A. C., Haskell, W. L., Taylor, C. B., Kraemer, H. C., DeBusk, R. F. (1991). Group- vs home-based exercise training in healthy older men and women. A community-based clinical trial. JAMA 266: 1535-1542.
- King, H., Aubert, R. E., Herman, W. H. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 21: 1414-1431.
- Kipnes, M. S., Krosnick, A., Rendell, M. S., Egan, J. W., Mathisen, A. L., Schneider, R. L. (2001). Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. American Journal of Medicine 111: 10-17.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E. (1996). Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine 124: 90-96.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Cruickshanks, K. J. (1994). The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Archives of Ophthalmology 112: 1217-1228.

Klein, R., Klein, B. E. K. (1995). Vision disorders in diabetes. Diabetes in America, 2nd Edition. National Institutes of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, NIH Publication No. 95-1468: 293-338.

Kolterman, O. G., Gray, R. S., Shapiro, G., Scarlett, J. A., Griffin, J., Olefsky, J. M. (1984). The acute and chronic effects of sulfonylurea therapy in type II diabetic subjects. Diabetes 33: 346-354.

Koskinen, P., Manttari, M., Manninen, V., Huttunen, J. K., Heinonen, O. P., Frick, M. H. (1992). Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. Diabetes Care 15: 820-825.

Krotkiewski, M., Lonnroth, P., Mandroukas, K., Wroblewski, Z., Rebuffe-Scrive, M., Holm, G., et al. (1985). The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 28: 881-890.

Kuusisto, J., Mykkanen, L., Pyorala, K., Laakso, M. (1994). NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. Diabetes 43: 960-967.

Laakso, M. (1995). Epidemiology of diabetic dyslipidemia. Diabetes Reviews 3: 408-422.

Laakso, M., Lehto, S., Penttila, I., Pyorala, K. (1993). Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. Circulation 88: 1421-1430.

Ladouceur, R., Bégin, G. (1986). Les protocoles avec groupe de contrôle. Protocoles de recherche en sciences appliquées et fondamentales. St-Hyacinthe, Edisem: 41-86.

Laitinen, J. H., Ahola, I. E., Sarkkinen, I. S., Winberg, R. L., Harmaakorpi-Iivonen, P. A., Uusitupa, M. I. (1993). Impact of intensive dietary therapy on energy and nutrient intakes and fatty acid composition of serum lipids in patients with recently diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of the American Dietetic Association 93: 276-283.

Lamarche, B., Tchernof, A., Mauriege, P., Cantin, B., Dagenais, G. R., Lupien, P. J., et al. (1998). Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. JAMA 279: 1955-1961.

Lasker, R. D. (1993). The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. New England Journal of Medicine 329: 1035-1036.

Lebovitz, H. E. (1994). The DCCT and its implications for NIDMM. Clinical diabetes 12: 3-4.

Lebovitz, H. E. (1995). A new oral therapy for diabetes management: alpha-glucosidase inhibition with acarbose. Clinical diabetes 13: 99-103.



Lehmann, R., Vokac, A., Niedermann, K., Agosti, K., Spinaz, G. A. (1995). Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. Diabetologia 38: 1313-1319.

Lemieux, S., Després, J. P. (1994). Metabolic complications of visceral obesity: contribution to the aetiology of type 2 diabetes and implications for prevention and treatment. Diabète et Métabolisme 20: 375-393.

Lerman-Garber, I., Ichazo-Cerro, S., Zamora-Gonzalez, J., Cardoso-Saldana, G., Posadas-Romero, C. (1994). Effect of a high-monounsaturated fat diet enriched with avocado in NIDDM patients. Diabetes Care 17: 311-315.

Levine, S., Croog, S. H. (1984). What constitute quality of life? A conceptualization of the dimensions of life in healthy populations and patients with cardio-vascular disease. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. M. E. M. N.K. Wenger, C.D. Furburd & J. Elenson. New York, Le Jacq: 46-58.

Lopes-Virella, M. F., Klein, R. L., Virella, G. (1996). Modification of lipoproteins in diabetes. Diabetes-Metabolism Reviews 12: 69-90.

Lucas, C. P., Patton, S., Stepke, T., Kinhal, V., Darga, L. L., Carroll-Michals, L., et al. (1987). Achieving therapeutic goals in insulin-using diabetic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A weight reduction-exercise-oral agent approach. American Journal of Medicine 83: 3-9.

Makimattila, S., Nikkila, K., Yki-Jarvinen, H. (1999). Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. Diabetologia 42: 406-412.

Manson, J. E., Nathan, D. M., Krolewski, A. S., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Hennekens, C. H. (1992). A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. JAMA 268: 63-67.

Manson, J. E., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., Krolewski, A. S., et al. (1991). Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. Lancet 338: 774-778.

Marrero, D. G. (1994). Current effectiveness of diabetes health care in the U.S. How far from ideal? Diabetes Reviews 2: 292-309.

Mayou, R., Bryant, B., Turner, R. (1990). Quality of life in non-insulin-dependent diabetes and a comparison with insulin-dependent diabetes. Journal of Psychosomatic Research 34: 1-11.

McDowell, I., Newell, C. (1987). Measuring Health: A guide to rating scales and questionnaires. New York, Oxford University Press.

Meltzer, S., Leiter, L., Daneman, D., Gerstein, H. C., Lau, D., Ludwig, S., et al. (1998). 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. CMAJ 159: S1-S29.

Ménard, J. (1997). Les effets de l'exercice physique aérobie sur les métabolismes glucidique et lipidique, la tension artérielle, l'anxiété et la qualité de vie chez les diabétiques non insulino-dépendants. Mémoire de maîtrise. Faculté d'éducation physique et sportive. Sherbrooke, Université de Sherbrooke: 130 p.

Miller, C. D., Phillips, L. S., Tate, M. K., Porwoll, J. M., Rossman, S. D., Cronmiller, N., et al. (2000). Meeting American Diabetes Association guidelines in endocrinologist practice. Diabetes Care 23: 444-448.

Modan, M., Halkin, H., Almog, S., Lusky, A., Eshkol, A., Shefi, M., et al. (1985). Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. Journal of Clinical Investigation 75: 809-817.

Mykkanen, L., Zaccaro, D. J., Wagenknecht, L. E., Robbins, D. C., Gabriel, M., Haffner, S. M. (1998). Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes 47: 793-800.

Nathan, D. M. (1995). Inferences and implications. Do results from the Diabetes Control and Complications Trial apply in NIDDM? Diabetes Care 18: 251-257.

Nathan, D. M. (1996). The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? Annals of Internal Medicine 124: 86-89.

Nathan, D. M., Meigs, J., Singer, D. E. (1997). The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? Lancet 350: S14-S19.

National Diabetes Data Group (1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28: 1039-1057.

National High Blood Pressure Education Program Working Group (1996). 1995 update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. Archives of Internal Medicine 156: 1938-1947.

National Institutes of Health (1997). Diet and exercise in noninsulin-dependent diabetes mellitus. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Nutrition 13: 89-94.

Nerenz, D. R., Repasky, D. P., Whitehouse, F. W., Kahkonen, D. M. (1992). Ongoing assessment of health status in patients with diabetes mellitus. Medical Care 30: MS112-MS124.

Nolin, B., Godin, G., Prud'homme, D. (2000). Activité physique. Enquête sociale et de santé 1998. Institut de la statistique du Québec: 171-183.

Norris, S. L., Engelgau, M. M., Narayan, K. M. V. (2001). Effectiveness of self-management

training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 24: 561-587.

Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., et al. (1995). Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Research & Clinical Practice 28: 103-117.

O'Rahilly, S., Wainscoat, J. S., Turner, R. C. (1988). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. New genetics for old nightmares. Diabetologia 31: 407-414.

O'Sullivan, J. B. (1991). Diabetes mellitus after GDM. Diabetes 40: 131-135.

Overland, J., Yue, D. K., Mira, M. (2000). The pattern of diabetes care in New South Wales: a five-year analysis using Medicare occasions of service data. Australian & New Zealand Journal of Public Health 24: 391-395.

Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., An, Z. X., et al. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 20: 537-544.

Parillo, M., Rivellese, A. A., Ciardullo, A. V., Capaldo, B., Giacco, A., Genovese, S., et al. (1992). A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. Metabolism: Clinical & Experimental 41: 1373-1378.

Pascale, R. W., Wing, R. R., Butler, B. A., Mullen, M., Bononi, P. (1995). Effects of a behavioral weight loss program stressing calorie restriction versus calorie plus fat restriction in obese individuals with NIDDM or a family history of diabetes. Diabetes Care 18: 1241-1248.

Patrick, D. L., Deyo, R. A. (1989). Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. Medical Care 27: S217-S232.

Permutt, M. A. (1990). Genetics of NIDDM. Diabetes Care 13: 1150-1153.

Peters, A. L., Davidson, M. B. (1998). Application of a diabetes managed care program. The feasibility of using nurses and a computer system to provide effective care. Diabetes Care 21: 1037-1043.

Phillips, L. S., Grunberger, G., Miller, E., Patwardhan, R., Rappaport, E. B., Salzman, A., et al. (2001). Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 24: 308-315.

PJP Publications (2001). Prevention studies steal the show at EASD meeting. SCRIP 2682: 24-25.

Pollet, R. J., El-Kebbi, I. M. (1994). The applicability and implications of the DCCT to NIDDM. Diabetes Review 2: 413-427.

Pouliquen, Y., Guyot-Argenton, C. (1990). L'oeil du diabétique. Traité de diabétologie. Paris, Pradel: 459-462.

Pringle, M., Stewart-Evans, C., Coupland, C., Williams, I., Allison, S., Sterland, J. (1993). Influences on control in diabetes mellitus: patient, doctor, practice, or delivery of care? BMJ 306: 630-634.

Pyorala, K., Pedersen, T. R., Kjekshus, J., Faergeman, O., Olsson, A. G., Thorgeirsson, G. (1997). Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 20: 614-620.

Raskin, P., Rendell, M., Riddle, M. C., Dole, J. F., Freed, M. I., Rosenstock, J., et al. (2001). A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. Diabetes Care 24: 1226-1232.

Rasmussen, O. W., Thomsen, C., Hansen, K. W., Vesterlund, M., Winther, E., Hermansen, K. (1993). Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. Diabetes Care 16: 1565-1571.

Ravussin, E., Valencia, M. E., Esparza, J., Bennett, P. H., Schulz, L. O. (1994). Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. Diabetes Care 17: 1067-1074.

Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37: 1595-1607.

Rendell, M. S., Kirchain, W. R. (2000). Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. Annals of Pharmacotherapy 34: 878-895.

Rewers, M., Hamman, R. F. (1995). Risk factors for non-insulin-dependent diabetes. Diabetes in America, 2nd Edition. National Institute of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, NIH Publication No. 95-1468: 179-220.

Ritz, E., Orth, S. R. (1999). Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 341: 1127-1133.

Rivellese, A. A., Giacco, R., Genovese, S., Patti, L., Marotta, G., Pacioni, D., et al. (1990). Effects of changing amount of carbohydrate in diet on plasma lipoproteins and apolipoproteins in type II diabetic patients. Diabetes Care 13: 446-448.

Rose, M., Burkert, U., Scholler, G., Schirop, T., Danzer, G., Klapp, B. F. (1998). Determinants of the quality of life of patients with diabetes under intensified insulin therapy. Diabetes Care 21: 1876-1885.

Ross, R., Rissanen, J., Pedwell, H., Clifford, J., Shragge, P. (1996). Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. Journal of Applied Physiology 81: 2445-2455.

Rubin, R. R., Peyrot, M. (1999). Quality of life and diabetes. Diabetes/Metabolism Research Reviews 15: 205-218.

Ruderman, N. B., Ganda, O. P., Johansen, K. (1979). The effect of physical training on glucose tolerance and plasma lipids in maturity-onset diabetes. Diabetes 28: 89-92.

Ruggiero, L., Glasgow, R., Dryfoos, J. M., Rossi, J. S., Prochaska, J. O., Orleans, C. T., et al. (1997). Diabetes self-management. Self-reported recommendations and patterns in a large population. Diabetes Care 20: 568-576.

Sadur, C. N., Moline, N., Costa, M., Michalik, D., Mendlowitz, D., Roller, S., et al. (1999). Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visits. Diabetes Care 22: 2011-2017.

Said, G., Goulon-Goëau, C., Baudoin, D., Slama, G. (1990). Neuropathies diabétiques. Traité de diabétologie. Paris, Pradel: 546-559.

Salmeron, J., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Wing, A. L., Willett, W. C. (1997). Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. JAMA 277: 472-477.

Santé Canada (1992). Guide alimentaire canadien pour manger sainement. Ottawa, Santé et Bien-être social Canada.

Santé Canada (1999). Le diabète au Canada. Statistiques nationales et possibilités d'accroître la surveillance, la prévention et la lutte. Ottawa, Santé Canada.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (1997). Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 20: 614-620.

Schlundt, D. G., Rea, M. R., Kline, S. S., Pichert, J. W. (1994). Situational obstacles to dietary adherence for adults with diabetes. Journal of the American Dietetic Association 94: 874-876.

Schneider, S. H., Khachadurian, A. K., Amorosa, L. F., Clemow, L., Ruderman, N. B. (1992). Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. Diabetes Care 15: 1800-1810.

Schneider, S. H., Morgado, A. (1995). Effects of fitness and physical training on carbohydrate and associated cardiovascular risk factors in patients with diabetes. Diabetes Reviews 3: 387-407.

Shah, M., Garg, A. (1996). High-fat and high-carbohydrate diets and energy balance. Diabetes

Care 19: 1142-1152.

Shepherd, J. (1995). The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction in Scottish men. American Journal of Cardiology 76: 113C-117C.

Shichiri, M., Kishikawa, H., Ohkubo, Y., Wake, N. (2000). Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 23: B21-B29.

Soukup, J. T., Kovalski, J. E. (1993). A review of the effects of resistance training for individuals with diabetes mellitus. Diabetes Educator 19: 307-312.

Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., Wentworth, D. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 16: 434-444.

Stewart, A. L., Greenfield, S., Hays, R. D., Wells, K., Rogers, W. H., Berry, S. D., et al. (1989). Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. JAMA 262: 907-913.

Stewart, A. L., Hays, R. D., Wells, K. B., Rogers, W. H., Spritzer, K. L., Greenfield, S. (1994). Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. Journal of Clinical Epidemiology 47: 719-730.

Stewart, M. W., Laker, M. F., Dyer, R. G., Game, F., Mitcheson, J., Winocour, P. H., et al. (1993). Lipoprotein compositional abnormalities and insulin resistance in type II diabetic patients with mild hyperlipidemia. Arteriosclerosis & Thrombosis 13: 1046-1052.

Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., et al. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 321: 405-412.

Tabak, A. G., Kerenyi, Z., Penzes, J., Tamas, G. (1999). Poor level of care among diabetic patients. Is that a unique picture? Diabetes Care 22: 533-535.

Tack, C. J., Smits, P., Demacker, P. N., Stalenhoef, A. F. (1998). Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. Diabetes Care 21: 796-799.

Tan, M. H., Daneman, D., Lau, D. C. W., MacLean, D. R., Ross, S. A., Yale, J. F. (1997). Le diabète au Canada : stratégies vers l'an 2000. Toronto, Conseil consultatif canadien sur le diabète: p. 3.

Tan, M. H., MacLean, D. R. (1995). Epidemiology of diabetes mellitus in Canada. Clinical & Investigative Medicine - Médecine Clinique et Expérimentale 18: 240-246.

Testa, M. A., Simonson, D. C. (1996). Assessment of quality-of-life outcomes. New England Journal of Medicine 334: 835-840.

Testa, M. A., Simonson, D. C. (1998). Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial. JAMA 280: 1490-1496.

The DCCT Research Group (1986). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. Diabetes 35: 530-545.

The DCCT Research Group (1987). Results of feasibility study. Diabetes Care 10: 1-19.

The DCCT Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 329: 977-986.

The DCCT Research Group (1996). Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 19: 195-203.

The DCCT/EDIC Research Group (2000). Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. New England Journal of Medicine 342: 381-389.

The Diabetes Prevention Program (1999). Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care 22: 623-634.

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. New England Journal of Medicine 342: 145-153.

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (1998). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. New England Journal of Medicine 339: 1349-1357.

The QuED Study Group-quality of care outcomes in type 2 diabetes (2001). The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic control in type 2 diabetes. The QuED Study Group--quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Diabetes Care 24: 423-429.

Tseng, F. Y. (1996). Quality of medical care for noninsulin-dependent diabetic patients in a community teaching hospital in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association 95: 414-416.

Tuck, M. L., Sowers, J., Dornfeld, L., Kledzik, G., Maxwell, M. (1981). The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese

patients. New England Journal of Medicine 304: 930-933.

U.K. Prospective Diabetes Study Group (1999). Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). Diabetes Care 22: 1125-1136.

UKPDS Group (1995). Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ 310: 83-88.

UKPDS Group (1998a). Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes (UKPDS 40). BMJ 317: 720-726.

UKPDS Group (1998b). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 352: 854-865.

UKPDS Group (1998c). Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). BMJ 317: 713-720.

UKPDS Group (1998d). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352: 837-853.

UKPDS Group (1998e). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). BMJ 317: 703-713.

University Group Diabetes Program (1976). A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. Diabetes 25: 785-930.

van der Does, F. E., de Neeling, J. N., Snoek, F. J., Grootenhuys, P. A., Kostense, P. J., Bouter, L. M., et al. (1998). Randomized study of two different target levels of glycemic control within the acceptable range in type 2 diabetes. Effects on well-being at 1 year. Diabetes Care 21: 2085-2093.

Vanninen, E., Uusitupa, M., Siitonen, O., Laitinen, J., Lansimies, E. (1992). Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of 1-year diet and exercise intervention. Diabetologia 35: 340-346.

Vauhkonen, I., Niskanen, L., Vanninen, E., Kainulainen, S., Uusitupa, M., Laakso, M. (1998). Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus are inherited. Metabolic studies on offspring of diabetic probands. Journal of Clinical Investigation 101: 86-96.

Vinik, A. I., Richardson, D. W. (1997). Implications of the Diabetes Control and Complications



- Trial for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Southern Medical Journal 90: 268-282.
- Wagner, E. H., Sandhu, N., Newton, K. M., McCulloch, D. K., Ramsey, S. D., Grothaus, L. C. (2001). Effect of improved glycemic control on health care costs and utilization. JAMA 285: 182-189.
- Weinberger, M., Kirkman, M. S., Samsa, G. P., Shortliffe, E. A., Landsman, P. B., Cowper, P. A., et al. (1995). A nurse-coordinated intervention for primary care patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: impact on glycemic control and health-related quality of life. Journal of General Internal Medicine 10: 59-66.
- Welle, S., Nair, K. S., Lockwood, D. (1988). Effect of a sulfonylurea and insulin on energy expenditure in type II diabetes mellitus. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 66: 593-597.
- West, K. M., Ahuja, M. M., Bennett, P. H., Czyzyk, A., De Acosta, O. M., Fuller, J. H., et al. (1983). The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. Diabetes Care 6: 361-369.
- White, J. R. (1998). The pharmacological reduction of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. Clinical diabetes 16: 58-64.
- Wing, R. R., Epstein, L. H., Paternostro-Bayles, M., Kriska, A., Nowalk, M. P., Gooding, W. (1988). Exercise in a behavioural weight control programme for obese patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 31: 902-909.
- Wingard, D. L., Barrett-Conner, E. (1995). Heart disease and diabetes. Diabetes in America, 2nd Edition. National Institute of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, NIH Publication No. 95-1468: 429-448.
- Wingard, D. L., Barrett-Connor, E. L., Ferrara, A. (1995). Is insulin really a heart disease risk factor. Diabetes Care 18: 1299-1304.
- Wolever, T., Barbeau, M.-C., Charron, S., Harrigan, K., Leung, S., Madrick, B., et al. (1999). Guidelines for the Nutritional Management of Diabetes Mellitus in the New Millennium. Canadian Journal of Diabetes Care 23: 56-69.
- Wolffenbuttel, B. H., Gomis, R., Squatrito, S., Jones, N. P., Patwardhan, R. N. (2000). Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine 17: 40-47.
- Wolpert, H. A., Anderson, B. J. (2001). Metabolic control matters: why is the message lost in the translation ? Diabetes Care 24: 1301-1303.

Worrall, G., Freake, D., Kelland, J., Pickle, A., Keenan, T. (1997). Care of patients with type II diabetes: a study of family physicians' compliance with clinical practice guidelines. Journal of Family Practice 44: 374-381.

Yki-Jarvinen, H. (2001). Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 24: 758-767.

Yki-Jarvinen, H., Kauppila, M., Kujansuu, E., Lahti, J., Marjanen, T., Niskanen, L., et al. (1992). Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 327: 1426-1433.

Young, T. K., Reading, J., Elias, B., O'Neil, J. D. (2000). Type 2 diabetes mellitus in Canada's first nations: status of an epidemic in progress. CMAJ 163: 561-566.

Yu, J. G., Kruszynska, Y. T., Mulford, M. I., Olefsky, J. M. (1999). A comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes 48: 2414-2421.

Yudkin, J. S. (1999). Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? Diabetes Care 22 Suppl 3: C25-C30.

Zambanini, A., McIntosh, C. S., Mitchell, C., Catalan, J., Feher, M. D. (1999). Psychological issues in diabetes. Lancet 354: 74.

## **ANNEXES**

## **Annexe A**

### **Approbation du comité d'éthique**



Le 26 juin 1998

Dr Jean- Luc Ardilouze  
Endocrinologie  
CUSE, Site Fleurimont

**OBJET:** Projet # 98-23

Évaluation de l'impact d'un programme de traitement intensif du diabète de type 2.

- ☒ Protocole complet
- ☒ Formulaire de consentement: 16 juin 1998
- ☐ Amendement #
- ☐ Autre:

---

Dr Ardilouze ,

Nous aimerions, par la présente, vous aviser que votre protocole de recherche cité en rubrique a été approuvé par le(s) comité(s) ou conseil(s) au(x)quel(s) nous l'avons soumis pour évaluation.

Les conditions requises à la réalisation de ce projet de recherche étant réunies, il nous fait plaisir de vous autoriser à débiter l'étude.

Je vous transmets ci-joint le formulaire d'approbation du Comité de déontologie de la recherche sur l'humain que vous pourrez faire suivre à votre organisme commanditaire ou subventionnaire.

Vous souhaitant tout le succès escompté dans le déroulement de cette étude, je vous prie de croire à l'expression de mes sentiments les plus distingués.

---

Marek Rola-Pleszczynski, M.D.  
Directeur scientifique du  
Centre de recherche clinique du CUSE

/fl

cc: Dre Hélène Payette  
Mlle Julie Ménard

## **Annexe B**

### **Lettre de recrutement**

Sherbrooke, le 29 juin 1998

Bonjour M. Exemple,

Au cours de la dernière année, vous avez participé à une session de formation à l'Unité d'enseignement et de traitement pour diabétiques (pavillon Fleurimont) ou au Centre régional de jour pour diabétiques (pavillon Bowen) du Centre universitaire de santé de l'Estrie (CUSE). Pendant votre séjour, on vous a expliqué que le traitement d'une personne diabétique comprend trois parties : la diète, l'exercice physique et les médicaments (pilules et/ou insuline).

Nous commençons un nouveau projet de recherche : nous voulons vérifier les effets d'un programme de traitement "intensif" du diabète de type 2. Deux groupes de patients volontaires seront formés par tirage au sort et c'est ainsi que l'on saura si vous vous retrouverez dans le groupe qui aura le traitement "intensif" ou dans le groupe qui continuera son traitement conventionnel.

Les patients dans le groupe de traitement "intensif" :

- suivront une diète adaptée à leurs besoins;
- feront de l'exercice physique 3 à 5 fois par semaine à domicile avec une bicyclette stationnaire et des bandes élastiques qui leur seront fournies;
- effectueront une visite par mois au Centre de recherche clinique du CUSE où ils rencontreront : l'infirmière qui leur fera des prises de sang, le médecin qui ajustera leurs médicaments si nécessaire, la diététiste pour modifier leur diète s'il y a lieu et l'éducateur physique pour mettre à jour leur programme d'exercices;
- recevront un appel téléphonique 2 à 3 jours après leur visite pour avoir leurs résultats;
- recevront aussi un appel entre chaque visite pour les motiver et les encourager à poursuivre leurs traitements.

Les patients dans le groupe conventionnel continueront d'être traités par leur médecin de famille ou leur endocrinologue de la même façon qu'ils le sont présentement.

Le but de cette lettre est de vous inviter à la visite de sélection car pour participer à l'étude vous devez répondre à certains critères. Pendant cette visite, on vous prélèvera du sang sur le bout du doigt, vous rencontrerez le médecin et vous passerez un test sur tapis roulant pour mesurer la capacité de votre cœur. Si vous répondez aux critères de sélection, vous pourrez participer à l'étude qui durera un an. Si vous faites partie du groupe "intensif", ce projet vous demandera des efforts mais en retour vous aurez un bon contrôle de votre diabète ce qui permet d'éviter ou de retarder les complications. Vous devriez vous sentir plus en forme et votre qualité de vie devrait également s'améliorer.

Si vous êtes intéressé(e) à participer ou à avoir plus de renseignements concernant ce projet, contactez Mme Julie Ménard au (819) 346-1110 poste 12826, pagette : 7151, ou le Dr Jean-Luc Ardilouze au (819) 346-1110 poste 15041.

À bientôt,

Dr Jean-Luc Ardilouze, MD, MSc  
Endocrinologue

Mme Julie Ménard, MSc  
Étudiante au doctorat en sciences cliniques  
Coordonnatrice de l'étude

## **Annexe C**

### **Formulaire de consentement éclairé** **pour la visite de pré-sélection**



## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

### Visite de pré-sélection pour l'étude sur les effets d'un programme de traitement multifactoriel intensif du diabète de type 2

J'ai été sollicité(e) pour participer à la visite de pré-sélection de l'étude sur les effets du traitement multifactoriel intensif du diabète de type 2. Dans cette étude, les chercheurs veulent connaître les effets du traitement multifactoriel intensif qui comprend la diète, l'exercice physique et l'ajustement de la médication. La visite de pré-sélection que j'effectue aujourd'hui servira à savoir si je peux participer à cette étude.

La visite comprend 3 parties :

1. Je me ferai faire un prélèvement sanguin capillaire (sur le bout du doigt) pour déterminer mon hémoglobine glycosylée (le reflet du contrôle de ma glycémie depuis les trois derniers mois). Un appareil permettra d'obtenir le résultat en six minutes. Si le résultat est  $< 8.0\%$ , je ne pourrai pas participer à l'étude.
2. Si le résultat est  $8.0\%$ , le médecin recueillera mon histoire médicale ainsi que les traitements que j'utilise pour traiter mon diabète et on mesurera mon poids. Le médecin déterminera, selon les critères de l'étude et mon état de santé, si je peux participer à l'étude. Si je ne réponds pas à tous les critères, je ne pourrai pas participer.
3. Si je réponds à tous les critères, je ferai un test d'effort sur tapis roulant pour mesurer la capacité de mon cœur à faire de l'exercice physique. Les risques éventuels d'une épreuve d'effort sont : l'arythmie qui sera contrôlée avec l'arrêt de l'exercice et le risque d'infarctus qui est de 1/10 000. Aucune mortalité n'a été notée au CUSE sur plus de 20 000 épreuves. Un médecin sera à mes côtés tout au long de l'épreuve.

Si l'épreuve d'effort est négative et que je désire participer à l'étude, la coordonnatrice me remettra un journal alimentaire et un questionnaire de qualité de vie. Elle m'expliquera comment remplir ces deux documents et je les rapporterai à la visite du début de l'étude.

Je peux en tout temps contacter Mme Julie Ménard au (819) 346-1110 poste 12826 (pagette : 7151) ou le médecin de l'étude le Dr Jean-Luc Ardilouze au (819) 346-1110 poste 15041 ou sur le téléphone cellulaire au (819) 822-9231.

\_\_\_\_\_  
Signature du patient

\_\_\_\_\_  
Nom du patient

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Signature du médecin

\_\_\_\_\_  
Nom du médecin

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Signature du témoin

\_\_\_\_\_  
Nom du témoin

\_\_\_\_\_  
Date

## **Annexe D**

### **Formulaire de consentement éclairé** **de l'étude principale**

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

**Titre du protocole d'étude:** Évaluation des effets d'un programme de traitement multifactoriel intensif du diabète de type 2.

**Numéro du protocole :** 98-23

**Chercheurs:** Jean-Luc Ardilouze, MD, MSc  
Service d'endocrinologie, Département de médecine, CUSE.  
Hélène Payette, PhD  
Centre de recherche en gérontologie et gériatrie, IUGS.  
Julie Ménard, MSc  
Étudiante au doctorat en sciences cliniques

### Introduction

Cette étude vise à déterminer si le traitement multifactoriel intensif du diabète de type 2 est efficace pour améliorer le contrôle de la glycémie, les taux de lipides (graisses dans le sang, cholestérol, etc.), la tension artérielle et la qualité de vie, comparativement au traitement conventionnel. Un tirage au sort déterminera si je suis dans le groupe qui recevra le traitement multifactoriel intensif ou dans le groupe qui aura le traitement conventionnel.

Le traitement **conventionnel** d'une personne diabétique consiste à :

- suivre son plan alimentaire
- faire de l'exercice physique
- prendre les médicaments prescrits par son médecin ou son endocrinologue
- vérifier sa glycémie
- visiter son médecin ou son endocrinologue.

Si je suis dans le groupe conventionnel, je continuerai d'être traité(e) de la façon dont je le suis présentement par mon médecin ou endocrinologue. J'effectuerai la première, la septième et la treizième visite de l'étude.

Le traitement **multifactoriel intensif** prévu dans cette étude consiste à :

- bénéficier d'une visite et d'un examen médical tous les mois
- suivre le plan alimentaire prescrit par la diététiste et le réajuster au besoin chaque mois
- faire de l'exercice physique trois à cinq fois par semaine à domicile avec une bicyclette stationnaire, des bandes élastiques et une montre pour mesurer le travail de mon cœur qui me seront fournies
- prendre les médicaments prescrits par le médecin de l'étude et faire des ajustements selon ses recommandations
- vérifier ma glycémie une à deux fois par jour
- recevoir deux appels téléphoniques entre chaque visite : un appel de transmission des résultats et un appel de motivation.

Si je suis dans le groupe intensif, j'effectuerai 13 visites au Centre de recherche clinique c'est-à-dire une

visite par mois durant 13 mois.

## **Les visites**

### **1<sup>ère</sup> visite : pour tous les participants**

Lors de la première visite, je lirai le présent formulaire de consentement éclairé et je le signerai si je décide de participer à cette étude. Une infirmière me fera des prises de sang pour des analyses de laboratoire. La coordonnatrice de l'étude mesurera mon poids, ma taille, mon tour de taille et de hanches.

Par la suite, je prendrai mon déjeuner gratuitement à la cafétéria de l'hôpital. Je prendrai mes médicaments s'il y a lieu. Je rencontrerai la diététiste pour la révision du journal alimentaire que j'aurai rempli pendant trois jours. Je rencontrerai le médecin qui me fera un examen clinique et je lui présenterai mon carnet de glycémies. Je devrai fournir la liste des médicaments que je prends ainsi que la quantité. Je rapporterai le questionnaire de qualité de vie que j'aurai reçu lors de la visite de pré-sélection et complété à la maison. Sur place, je remplirai un autre questionnaire (mode de vie) qui fournira de l'information sur les activités physiques que je pratique à chaque semaine; il me faudra environ cinq minutes pour le compléter.

Pendant toute la durée de la première visite, un médecin, une infirmière, une diététiste et la coordonnatrice de l'étude seront sur place. Je devrai prévoir que la première visite durera toute la matinée. À la fin de la visite, je saurai si je suis dans le groupe intensif ou le groupe conventionnel par un tirage au sort. Si je suis dans le groupe intensif, la coordonnatrice de l'étude m'expliquera comment me servir de la bicyclette stationnaire que j'apporterai à la maison. Elle m'expliquera également mon programme d'exercice physique et comment me servir des bandes élastiques et de la montre qui mesurera le travail de mon cœur.

### **Si je suis dans le groupe intensif : 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup>, 11<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> visites**

Lors de ces visites, je me présenterai à jeun depuis 20 heures la veille au Centre de recherche clinique. Une infirmière me fera des prises de sang. La coordonnatrice de l'étude prendra mon poids. Elle mesurera mon tour de taille et de hanches aux visites 4 et 10. Par la suite, je prendrai mon déjeuner gratuitement à la cafétéria de l'hôpital. Je prendrai mes médicaments s'il y a lieu. Je rencontrerai le médecin pour un examen clinique et je lui présenterai mon carnet de glycémies. Je fournirai la liste des médicaments que je prends et la quantité. Je rencontrerai la diététiste pour les ajustements de ma diète et la coordonnatrice de l'étude pour mon programme d'exercice physique. Deux à trois jours après chaque visite, la coordonnatrice de l'étude me téléphonera pour m'informer des résultats de mes tests. C'est le médecin qui me téléphonera si je dois faire des ajustements de mes médicaments. Entre chaque visite, la coordonnatrice de l'étude me téléphonera pour me motiver, m'encourager et répondre à mes questions.

### **7<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> visites : pour tous les participants**

Pour ces visites, je me présenterai à jeun depuis 20 heures la veille au Centre de recherche clinique. Une infirmière me fera des prises de sang et la coordonnatrice de l'étude mesurera mon poids, mon tour de taille et de hanches. Je lui remettrai le questionnaire de qualité de vie que j'aurai reçu (à la 6<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> visite si je suis dans le groupe intensif ou par la poste si je suis dans le groupe conventionnel) et que j'aurai rempli à la maison.

Par la suite, je prendrai mon déjeuner gratuitement à la cafétéria de l'hôpital. Je prendrai mes médicaments s'il y a lieu. Je rencontrerai la diététiste pour lui remettre le journal alimentaire que j'aurai reçu (à la 6<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> visite si je suis dans le groupe intensif ou par la poste si je suis dans le groupe conventionnel) et que j'aurai rempli pendant trois jours. Je rencontrerai le médecin qui me fera un examen clinique et je lui présenterai mon carnet de glycémies. Je devrai fournir la liste des médicaments que je prends ainsi que la quantité. Je compléterai le même questionnaire que lors de la première visite (mode de vie). À la 13<sup>e</sup> visite seulement, je ferai un test d'effort sur tapis roulant de la même façon que lors de la visite de pré-sélection.

Pendant toute la durée de ces visites, un médecin, une infirmière, une diététiste et la coordonnatrice de l'étude seront sur place. Je devrai prévoir que ces visites dureront toute la matinée. À la fin de la 13<sup>e</sup> visite ma participation à l'étude sera terminée.

<b>Pendant l'étude, si je suis dans le groupe intensif :</b>
--

Le traitement multifactoriel intensif du diabète implique que je fasse de l'exercice physique. Je ferai de trois à cinq séances d'exercice par semaine à domicile. Une bicyclette stationnaire me sera fournie ainsi que des bandes élastiques pour que je puisse faire les exercices. Je pourrai aussi faire de la marche, du patin, de la raquette, du ski de fond ou autres après en avoir discuté avec l'éducatrice physique et le médecin s'ils jugent que l'exercice est approprié.

À chaque séance d'exercice que je ferai, je devrai porter la ceinture et la montre Polar qui me seront fournies. La ceinture et la montre permettront d'enregistrer le travail de mon cœur durant l'exercice. La coordonnatrice de l'étude m'enseignera comment me servir de la montre. À chaque visite, je rapporterai la montre à la coordonnatrice qui transmettra les données enregistrées dans la montre à son ordinateur.

La coordonnatrice de l'étude me fournira une feuille à chaque mois sur laquelle seront inscrits de façon détaillée les exercices que j'aurai à faire. L'intensité des exercices augmentera graduellement au cours des premiers mois et se stabilisera par la suite. Je devrai prévoir que chaque séance durera entre 30 et 60 minutes tout au long de l'étude.

Chaque séance se déroulera de la façon suivante :

<b>1° Échauffement (5 minutes).</b>
-------------------------------------

L'échauffement permet à une personne de se préparer physiquement et psychologiquement à faire de l'exercice. Je pourrai marcher ou pédaler durant cette première partie à une intensité moins élevée que durant la période cardiovasculaire. J'exécuterai par la suite des étirements pour les différentes articulations du corps.
--

<b>2° Travail cardiovasculaire (10 à 35 minutes).</b>
---

Cette phase permet d'améliorer la capacité de travail du cœur et du système respiratoire. Pendant cette période, je pédalerai sur la bicyclette à une intensité moyenne et je ressentirai un essoufflement. Je pourrai aussi faire les activités mentionnées plus haut.
---

### **3° Travail d'endurance musculaire (10 à 15 minutes).**

L'endurance musculaire permet de répéter le même geste à plusieurs reprises ou de maintenir la même contraction musculaire pendant une période de temps. J'effectuerai les exercices en faisant une série de 15 répétitions du même mouvement. Les exercices seront faits avec des bandes élastiques.

### **4° Étirements et relaxation (5 à 10 minutes).**

Cette dernière partie a pour but de ramener doucement le corps à son état de repos et d'aider ou de maintenir la souplesse des articulations. Je ferai des étirements de la même façon que pendant l'échauffement.

## **Risques et bénéfices**

### **a) Risques**

Ma participation à cette étude ne comporte que des risques minimes. Rarement une hypoglycémie peut survenir durant une période d'exercice physique de cette intensité chez une personne diabétique de type 2. Le médecin m'aura appris à éviter cet incident et je contrôlerai ma glycémie avant et 30 minutes après la fin de l'exercice. Les risques de blessure pendant l'exercice sont aussi très rares lorsque les efforts se font graduellement et qu'on respecte ses capacités. Il se peut que je ressente quelques courbatures le lendemain des deux ou trois premières séances mais ces malaises ne seront que passagers.

Les prélèvements de sang peuvent être quelque peu désagréables et sont associés à un très faible risque d'ecchymoses (bleus) au point de piqûre, de saignement ou d'enflure.

Je comprends que je pourrai avertir en tout temps le Dr Jean-Luc Ardilouze (tél : 819-346-1110 poste 15041, pagette: 2891 ou téléphone cellulaire: 819-822-9231) et la coordonnatrice de l'étude Mme Julie Ménard (tél : 819-346-1110, poste 12826, pagette : 7151) si une réaction adverse, un accident ou un symptôme quelconque se présente. Tous les autres examens et analyses effectués dans le cadre de l'étude sont de pratique courante.

### **b) Bénéfices**

En participant à cette étude, si je fais partie du groupe de traitement "intensif" je peux m'attendre à ce que l'équilibre de mon diabète s'améliore et je me sentirai en meilleure condition physique.

## **Confidentialité**

Les données de cette étude seront soumises à Mme Julie Ménard qui prépare son doctorat en sciences cliniques à la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke. Le Dr Jean-Luc Ardilouze aura accès à mon dossier médical. Le comité de déontologie de la recherche sur l'humain pourrait également avoir accès à mon dossier. Si les résultats de l'étude sont présentés à des réunions scientifiques ou publiés, je ne serai pas identifié(e). Toutes les données me concernant seront gardées au Centre de recherche clinique.

## **Renseignements**

Je peux obtenir plus d'informations concernant l'étude, sur ma participation et pour toutes autres questions en communiquant avec Mme Julie Ménard au (819) 346-1110, poste 12826 ou avec le Dr Jean-Luc Ardilouze au (819) 346-1110 poste 15041.

## **Qualifications**

L'équipe de recherche m'a informé que je ne peux pas participer à l'étude si mon hémoglobine glycosylée est inférieure à 8.0%, si je souffre de maladies graves non contrôlées, si je suis déjà engagé(e) dans une autre étude ou si je ne suis pas âgé(e) entre 30 et 70 ans.

## **Participation volontaire**

J'accepte volontairement de participer à cette étude. J'obtiendrai une compensation financière pour ma participation à l'étude pour le stationnement et les déjeuners qui me seront remboursés à chaque visite. Je peux me retirer de l'étude en tout temps. Si je décide de ne pas y participer ou de me désister, cela n'entraînera aucune conséquence, ni perte des droits que j'avais avant l'étude. Si je décide de ne plus participer ou de me retirer de l'étude, je devrai simplement avertir la coordonnatrice de l'étude Mme Julie Ménard ou le Dr Jean-Luc Ardilouze.

Ma participation à ce projet de recherche ne signifie pas que j'accepte d'aliéner mes droits juridiques et de libérer les chercheurs ou l'établissement de leurs responsabilités juridiques et professionnelles.

Je comprends aussi que le médecin ou la coordonnatrice de l'étude pourront en tout temps interrompre ma participation à cette étude s'ils jugent que ceci est dans mon intérêt ou si je ne me conforme pas aux procédures de l'étude.

## **Consentement éclairé**

Le chercheur principal m'a expliqué en détail ce formulaire de consentement et a répondu à toutes mes questions. J'ai bien conscience d'avoir à faire des efforts pour cette étude. Je déclare avoir eu suffisamment de temps pour examiner les informations exposées ci-dessus. J'ai lu toutes les pages de ce formulaire de consentement. J'ai aussi pris connaissance du calendrier détaillé des visites et des examens qui seront faits pendant l'étude. Par conséquent, j'accepte librement de participer à cette étude.

\_\_\_\_\_  
Signature du patient

\_\_\_\_\_  
Nom du patient

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Signature du médecin

\_\_\_\_\_  
Nom du médecin

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Signature du témoin

\_\_\_\_\_  
Nom du témoin

\_\_\_\_\_  
Date

## CALENDRIER DÉTAILLÉ DES VISITES

	Visites mensuelles												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Consentement éclairé	•												
Randomisation	•												
Taille	•												
Poids	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Tour de taille et de hanches	•			•			•			•			•
Tension artérielle	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Laboratoires	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Examen clinique	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Médications	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Carnet de glycémies	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Qualité de vie et mode de vie	•						•						•
Épreuve d'effort (tapis roulant)													•
Diète (enseignement et ajustements)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Exercice physique (enseignement et ajustements)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Nombre de séances/semaine	3	3	3	4	4	4	5	5	5	5	5	5	
Ajustements des médicaments		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Appel téléphonique : Transmission des résultats	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Appel téléphonique : Motivation	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	

Laboratoires : glycémie à jeun, fructosamine, HbA<sub>1c</sub>, bilan lipidique, profil sérique de base.

Zone ombragée : pour tous les sujets, zone claire : groupe intensif seulement.



## **Annexe E**

### **La diète**

## **La diète**

La diète a été établie à partir des stratégies nutritionnelles des lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada.<sup>1</sup>

La nutrition est la pierre angulaire du traitement du diabète, mais la question est complexe et controversée. Toute personne diabétique devrait recevoir des conseils personnalisés sur la nutrition et chaque fois que c'est possible, il faudrait consulter une diététiste professionnelle qui évaluera son apport alimentaire actuel et ses besoins nutritionnels particuliers. Le counselling sur la nutrition doit tenir compte de certains facteurs afin de permettre aux personnes diabétiques d'atteindre les buts du traitement. Ces facteurs sont le type de diabète, le style de vie, la situation socio-économique, l'obésité, l'évolution de la dysfonction des cellules betas, le type de traitement, les préférences personnelles et la nature de toute complication.

En collaboration avec l'équipe soignante en diabète, la diététiste fournira à la personne diabétique de l'information et des connaissances spécialisées afin de promouvoir de saines habitudes alimentaires, sans oublier un appui continu pendant les consultations de suivi. Le counselling en nutrition devrait être un processus continu où le patient reçoit de l'information de plus en plus complexe.

En ce qui concerne le diabète de type 2, les stratégies fondées sur la nutrition visent à améliorer les taux de glucose et de lipides par le changement des habitudes alimentaires et la perte de poids au besoin.<sup>2</sup> Lorsqu'il faut perdre du poids, il est préférable de le faire graduellement (0,25 à 1,0 kg/semaine).

Les recommandations nutritionnelles pour les personnes diabétiques sont les mêmes que celles de Santé Canada pour la population générale. On recommande notamment de choisir des aliments des quatre groupes alimentaires (céréales, fruits et légumes, produits laitiers, viandes et substituts), d'atteindre une masse corporelle saine, de réduire l'absorption de gras saturés à moins de 10% des calories et d'absorber suffisamment de glucides, de protéines, de vitamines et de minéraux. Il est possible de personnaliser la répartition des nutriments en fonction des besoins et des préférences personnels de l'intéressé. La planification des repas, comportant environ 50-55% de glucides et 30% de gras, sert souvent de point de départ à l'élaboration des recommandations.

Le sucrose et les aliments en contenant peuvent remplacer d'autres glucides à l'intérieur de repas équilibrés, jusqu'à concurrence de 10% des calories, à condition qu'un contrôle adéquat de la glycémie et de la lipidémie soit maintenu.<sup>3-4</sup>

<sup>1</sup>Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, Yale JF, Zinman B, Lillie D. 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. CMAJ, 1998; 159(suppl 8):S1-S29.

<sup>2</sup>Wing RR, Marcus MD, Salata R, et al. Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. Arch Intern Med, 1991;151:1334-40.

<sup>3</sup>Chanteleau EA, Gosseringer G, Sonnenberg GE, et al. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. Diabetologia, 1985;2:204-207.

<sup>4</sup>Bantle LP, Swanson JE, Thomas W, et al. Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. Diabetes Care, 1993;16:1301-1305.

## **Annexe F**

### **Séance-type d'exercice physique**

## **Séance-type d'exercice physique<sup>1-4</sup>**

1. **Échauffement** : 5 minutes. L'échauffement prépare, mentalement et physiquement et de façon progressive, les muscles, le cœur et les poumons au travail plus intensif de la période cardio-vasculaire qui suivra. Il comprend un travail d'activation du corps (marche, bicyclette ou autre exercice effectué à une intensité faible) et une période d'étirement des muscles qui seront sollicités durant la séance. La technique d'étirement statique qui consiste à garder une position d'étirement pendant 15 secondes est préconisée.
2. **Travail cardio-vasculaire** : 10-35 minutes. Cette phase consiste en des exercices qui contribuent à augmenter l'efficacité du système cardio-respiratoire. Les patients pédaleront sur la bicyclette stationnaire (Weider electronic ergocycle, Icon, St-Jerôme, Canada) ou pourront effectuer toute autre activité à caractère aérobie (marche, patinage, raquette, ski de fond, natation, danse) après en avoir discuté avec l'éducatrice physique et le médecin. Ces activités seront effectuées à une intensité variant entre 50% et 80% de la fréquence cardiaque maximale. Ces valeurs seront établies à partir de l'âge du sujet, des résultats de l'épreuve d'effort et du traitement des patients :

Zone-cible : en pulsations/minute :

limite inférieure =  $(220 - \text{âge du patient}) \times 50\%$

limite supérieure =  $(220 - \text{âge du patient}) \times 80\%$

Les sujets porteront la montre et la ceinture Polar (Polar Electro Inc, Woodbury, NY, USA) à chaque séance. La date, la durée et les fréquences cardiaques seront enregistrées par le système. Les valeurs de la zone-cible seront programmées dans la montre et celle-ci émettra un avertissement sonore lorsque les fréquences cardiaques du sujet se retrouveront hors de cette zone. Il sera donc possible pour les participants de varier leurs activités physiques car toutes les séances seront enregistrées. Le transfert des données de la montre à l'ordinateur à l'aide du logiciel d'analyse de données permettra de vérifier l'observance du sujet et d'ajuster son plan d'exercice physique.

3. **Travail d'endurance musculaire** 10-15 minutes. Quatre à six groupes musculaires seront sollicités à chaque séance. Le travail sera effectué en faisant une série de 15 répétitions maximales à l'aide de bandes élastiques Thera Band (Hygenic Corporation, Akron, OH, USA).
4. **Étirements et relaxation** 5-10 minutes. Cette dernière partie a pour but de ramener doucement le corps à son état de repos et de maintenir la souplesse des muscles. Le choix des étirements sera fait en fonction des muscles sollicités au cours de la séance. La technique d'étirement utilisée sera la même que celle de l'échauffement.

La fréquence (3 à 5 fois par semaine) et la durée (30 à 60 minutes) des séances d'exercice physique augmenteront graduellement au cours de l'étude.

<sup>1</sup>Ruderman NB, Devlin JT. The health professional's guide to diabetes and exercise. Alexandria : American Diabetes Association, 1995.

<sup>2</sup>American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.

<sup>3</sup>American College of Sports Medicine. Exercise management for persons with chronic diseases and disabilities. Testing and Prescription. Champaign: Human Kinetics, 1997.

<sup>4</sup>Fleck SJ, Kraemer WJ. Designing resistance training programs. Champaign: Human Kinetics, 1997.




## **Annexe G**

### **Journal alimentaire**

# JOURNAL ALIMENTAIRE

Nom : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

	QUANTITÉ	DESCRIPTION
<b>DÉJEUNER</b> 		
<b>COLLATION AM</b>		
<b>DÎNER</b> 		
<b>COLLATION PM</b>		
<b>SOUPER</b> 		
<b>COLLATION SOIR</b>		

## **Annexe H**

### **Questionnaire du mode de vie**





# **Annexe I**

## **Questionnaire de qualité de vie**

**Merci de votre collaboration essentielle à la réussite de cette étude. Par ce questionnaire nous sommes intéressés à connaître l'effet des soins que vous avez reçus sur votre qualité de vie. Nous aimerions aussi savoir ce que vous connaissez de votre maladie et la façon dont vous y faites face.**

**Ce questionnaire comprend plusieurs sections. Les instructions sont différentes pour chacune des sections, veuillez donc les lire attentivement.**

**Répondez ce qui vous vient spontanément à l'esprit  
pour toutes les questions qui vous concernent.**

**Veuillez noter qu'il y a des questions des deux côtés de toutes les feuilles, il est très important de ne pas en oublier.**

**Si vous avez des difficultés à comprendre les questions ou si vous désirez plus de renseignements, vous pouvez communiquer avec nous au numéro  
(819) 346-1110 poste 12826 et demander Mme Julie Ménard ou  
au (819) 564-5041 et demander Dr Jean-Luc Ardilouze.**

**Nous tenons à vous rappeler que ce questionnaire sera traité de façon anonyme et confidentielle.**

**Nous vous remercions du temps que vous nous accordez. Vous nous aidez ainsi à améliorer les soins pour les personnes diabétiques.**

**VOICI QUELQUES EXEMPLES SUR LA FAÇON DONT NOUS APPRÉCIERIONS  
QUE VOUS RÉPONDIEZ:**

**EXEMPLE 1: Encercler une seule réponse**

Exemple: Question Section I no 7					
Encercler une seule réponse	Dans quelle mesure êtes-vous satisfait?				
7- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de vos connaissances sur votre diabète?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait

**EXEMPLE 2: Encercler n/a (non applicable) lorsque la question ne se prête pas à votre situation**

Exemple: Question section I no 11 Répondez n/a si vous ne travaillez pas.						
Encercler une seule réponse	Dans quelle mesure êtes-vous actuellement satisfait?					
11- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de vos activités au travail?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	n/a

**EXEMPLE 3: Ecrire un chiffre**

Exemple: Question section III no 7
7- Quel est votre poids actuellement?  _____ lbs ou _____ kg

**EXEMPLE 4: Encercler un chiffre et écrire un mot**

Exemple: Question section III no 22
<p>22- Quel type de médication orale prenez-vous pour votre diabète? Si vous prenez plus d'un type de médicament, encercler tous les chiffres correspondants. INDIQUEZ POUR CHACUN LA DOSE QUE VOUS PRENEZ PAR JOUR? (co=comprimés)</p> <p>1- Diabéta (glyburide): ___ co à ___ mg/jour                  2- Glucophage (metformine): ___ co/jour                  3- Diamicron (gliclazide): ___ co/jour                  4- Diabénèse (chlorpropamide): ___ co/jour                  5- Autre, spécifiez : _____</p>



## SECTION I

**Veillez lire attentivement chaque question.**

**Indiquez dans quelle mesure vous êtes actuellement satisfait avec l'aspect de votre vie décrit dans la question.**

**Il y a six réponses possibles soient:**

**pas du tout  
satisfait**

**un peu  
satisfait**

**plus ou moins  
satisfait**

**assez  
satisfait**

**tout à fait  
satisfait**

**n/a**

**Pour chaque question, ENCERCLEZ une seule réponse.**

**Encerclez n/a (non applicable) lorsque la question ne se prête pas à votre situation.**

<b><u>Encerclez une seule réponse</u></b>	<b><u>Dans quelle mesure êtes-vous actuellement satisfait?</u></b>					
1- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) du temps que vous passez à vous occuper de votre diabète?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
2- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) du temps que vous passez pour vos bilans médicaux (checkups)?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
3- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) du temps que ça prend pour déterminer votre taux de sucre dans le sang (glycémie)?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	n/a
4- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de votre traitement en cours?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
5- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de la flexibilité que vous avez dans votre diète?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
6- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) du fardeau que votre diabète impose à votre famille?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
7- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de vos connaissances sur votre diabète?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	



<b>Encerclez une seule réponse</b>	<b>Dans quelle mesure êtes-vous actuellement satisfait?</b>					
8- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de votre sommeil?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
9- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de votre vie sexuelle? (que vous ayez une vie sexuelle active ou non active)	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
10- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de vos relations sociales et de vos rapports avec vos amis?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
11- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de vos activités au travail?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	n/a
12- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de vos travaux domestiques?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
13- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) du temps que vous passez à faire de l'exercice?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
14- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de votre temps de loisirs?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	
15- Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de votre vie en général?	pas du tout	un peu	plus ou moins	assez	tout à fait	

**Faites attention, les réponses aux questions suivantes sont différentes**

**Veillez lire attentivement chaque section.**

**Indiquez à quelle fréquence se présente pour vous l'événement décrit dans la question.**

**Il y a cinq réponses possibles soient:**

**jamais**

**rarement**

**quelquefois**

**souvent**

**tout le temps**

**Pour chaque question, encerclez une seule réponse.**

**Encerclez n/a (non applicable) lorsque la question ne se prête pas à votre situation**  
**Allez au verso à la page 6**



<b>Encerclez une seule réponse</b>	<b>À quelle fréquence se présente pour vous l'événement décrit dans la question?</b>				
1- À quelle fréquence ressentez-vous de la douleur associée au traitement de votre diabète?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
2- À quelle fréquence êtes-vous embarrassé(e) d'avoir à vous occuper de votre diabète en public?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
3- À quelle fréquence avez-vous un taux de sucre trop bas dans le sang?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
4- À quelle fréquence vous sentez-vous physiquement malade?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
5- À quelle fréquence votre diabète dérange-t-il votre vie familiale?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
6- À quelle fréquence avez-vous de mauvaises nuits de sommeil à cause du diabète?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
7- À quelle fréquence trouvez-vous que votre diabète limite vos relations sociales ou vos rapport avec vos amis?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
8- À quelle fréquence vous sentez-vous bien dans votre peau?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
9- À quelle fréquence vous sentez-vous limité(e) par votre diète?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
10- À quelle fréquence votre diabète interfère-t-il avec votre vie sexuelle? (que vous ayez une vie sexuelle active ou non)	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
11- À quelle fréquence votre diabète vous empêche-t-il de conduire une automobile ou d'utiliser une machine (ex: machine à écrire, machine à coudre...)?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps
12- À quelle fréquence votre diabète interfère-t-il avec votre exercice physique?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps



<b>Encerclez une seule réponse</b>	<b>À quelle fréquence se présente pour vous l'événement décrit dans la question?</b>					
13- À quelle fréquence vous absentez-vous au travail à cause de votre diabète?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	n/a
14- À quelle fréquence ne pouvez-vous pas faire vos tâches domestiques à cause de votre diabète?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	
15- À quelle fréquence vous arrive-t-il d'expliquer à quelqu'un "c'est quoi avoir le diabète"?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	
16- À quelle fréquence trouvez-vous que votre diabète interrompt vos activités de loisirs?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	
17- À quelle fréquence êtes-vous embarrassé(e) de dire aux autres que vous êtes diabétique?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	
18- À quelle fréquence vous faites-vous taquiner parce que vous êtes diabétique?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	
19- À quelle fréquence mangez-vous des choses que vous ne devriez pas manger plutôt que de dire à quelqu'un que vous êtes diabétique?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	
20- À quelle fréquence vous sentez-vous déprimé(e)?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	
21- À quelle fréquence votre diabète vous empêche-t-il d'aller manger à l'extérieur avec des amis?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	

### VOICI UNE QUESTION UN PEU DIFFÉRENTE

1- Comparativement à d'autres personnes de votre âge, diriez-vous que votre santé est en général... Encerclez une seule réponse.	Excellente	Très Bonne	Bonne	Moyenne	Mauvaise
---	------------	------------	-------	---------	----------

LA SECTION SUIVANTE CONCERNE CERTAINES PRÉOCCUPATIONS. ALLEZ AU VERSO



Encerclez une seule réponse	À quelle fréquence se présente pour vous l'événement décrit dans la question?					
1- À quelle fréquence êtes-vous préoccupé(e) à vous demander si vous allez divorcer ou vous séparer à cause de votre diabète?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	n/a
2- À quelle fréquence êtes-vous préoccupé(e) à vous demander si vous allez pouvoir continuer d'avoir vos activités sociales?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	n/a
3- À quelle fréquence êtes-vous préoccupé(e) par l'idée que vous n'obtiendrez peut-être pas le travail que vous désirez?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	n/a
4- À quelle fréquence êtes-vous préoccupé(e) par l'idée qu'on refusera peut-être de vous assurer?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	n/a
5- À quelle fréquence êtes-vous préoccupé(e) de savoir si vous serez capable de prendre des vacances ou de voyager à cause du diabète?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	n/a
6- À quelle fréquence êtes-vous préoccupé(e) à l'idée que vous ne pourriez peut-être plus renouveler votre permis de conduire?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	n/a
7- À quelle fréquence êtes-vous préoccupé(e) de savoir si vous aurez des complications suite à votre diabète?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	n/a
8- À quelle fréquence sentez-vous que votre conjoint(e) se préoccupe trop de votre diabète?	jamais	rarement	quelquefois	souvent	tout le temps	n/a

Q- Comparativement à il y a 6 mois, diriez-vous que votre qualité de vie... (encerclez la bonne réponse)	s'est améliorée	est resté stable	s'est détériorée
--	-----------------	------------------	------------------

PASSEZ MAINTENANT À LA PAGE 9 POUR LA SECTION II





## SECTION II

**Cette section comporte 34 questions en rapport avec ce que vous ressentez à l'égard du diabète et de son influence sur votre vie.**

**Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses puisque chaque personne a droit à ses propres opinions.**

**Indiquer ce qui est conforme à ce que vous ressentez.**

**Vous pouvez choisir parmi les cinq possibilités suivantes.**

**totalelement en désaccord    en désaccord    ne sais pas    en accord    totalelement en accord**

**Pour chaque question, encerclez une seule réponse.**

<b>Encerclez une seule réponse</b>	<b>Dans quelle mesure êtes-vous en accord ou non?</b>				
1- Si je n'étais pas atteint(e) de diabète, je pense que je serais une personne différente.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
2- Le diabète n'a absolument rien changé à ma vie.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
3- Je n'aime pas être identifié(e) comme étant un(e) "diabétique".	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
4- Le diabète est la pire chose qui me soit arrivée.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
5- Je me sens parfaitement capable de m'occuper de mon diabète avec un minimum d'aide extérieure.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
6- Je crois que la science va trouver d'ici peu un moyen de guérir le diabète.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
7- La plupart des gens trouveraient difficile de s'adapter au diabète.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
<b>ALLEZ AU VERSO À LA PAGE 10</b>					

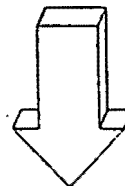
Encerclez une seule réponse :	Dans quelle mesure êtes-vous en accord ou non?				
8- Je me sens souvent embarrassé(e) par le fait d'être atteint(e) de diabète.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
9- La plupart des gens seraient en meilleure santé s'ils suivaient une diète pour personne diabétique.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
10- Quand je parle de mon diabète à mon médecin, habituellement je me sens mieux.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
11- Il me semble qu'il y a peu de choses que je peut faire pour contrôler mon diabète.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
12- J'aime qu'on me le dise quand mon diabète a été bien contrôlé.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
13- Il y a peu d'espoir de mener une vie normale avec le diabète.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
14- Un bon contrôle du diabète comporte beaucoup de sacrifices et d'inconvénients.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
15- La pensée de me donner moi-même une injection ne me dérange pas du tout.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
16- J'essaie de ne pas laisser savoir aux gens que je suis atteint(e) de diabète.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
17- Se faire dire "vous êtes atteint(e) de diabète", c'est comme se faire condamner à la maladie pour la vie.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
18- Les hypoglycémies ne sont pas aussi effrayantes que les gens semblent le croire.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
19- La plupart des gens ne comprennent pas les problèmes associés au fait d'être atteint(e) de diabète.	totalement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalement en accord
CONTINUEZ À LA PAGE 11					

Encerclez une seule réponse	Dans quelle mesure êtes-vous en accord ou non?				
20- Ma diète pour le diabète ne gâche pas réellement ma vie sociale.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
21- Je n'ai pas de problème avec le contrôle de mon poids.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
22- Etre atteint(e) de diabète pendant une longue période, ça change la personnalité.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
23- Il m'est souvent difficile de savoir si je vais bien ou mal.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
24- La plupart des médecins ne comprennent pas vraiment ce que ça veut dire pour moi d'être atteint(e) de diabète.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
25- Il m'arrive souvent d'oublier que je suis atteint(e) de diabète.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
26- Le diabète n'est pas vraiment un problème puisqu'il peut être contrôlé.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
27- Je n'aime pas me faire dire quoi manger, quand manger et quelle quantité manger.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
28- Je pense que j'ai une bonne relation avec mon médecin.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
29- Il y a vraiment peu de choses à faire quand on est atteint(e) de diabète.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
30- J'aimerais qu'on me le dise si mon diabète était mal contrôlé	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
31- Je sens qu'il n'y a vraiment personne avec qui je peux parler ouvertement de mon diabète.	totalelement en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalelement en accord
IL NE RESTE QUE TROIS QUESTIONS AU VERSO POUR TERMINER CETTE SECTION					

<u>Encercler une seule réponse</u>	<u>Dans quelle mesure êtes-vous en accord ou non?</u>				
32- Je crois que je me suis bien adapté(e) au fait d'être atteint(e) de diabète.	totalem <sup>ent</sup> en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalem <sup>ent</sup> en accord
33- Je pense souvent qu'il est injuste que je sois atteint(e) de diabète alors que les autres sont en si bonne santé.	totalem <sup>ent</sup> en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalem <sup>ent</sup> en accord
34- En général, les médecins devraient être beaucoup plus compréhensifs dans le traitement de leurs patients diabétiques.	totalem <sup>ent</sup> en désaccord	en désaccord	ne sais pas	en accord	totalem <sup>ent</sup> en accord

### VOICI UNE AUTRE QUESTION DIFFÉRENTE

Veuillez S.V.P. marquer d'un X à l'intérieur de l'échelle présenté ci-dessous votre propre évaluation de votre **qualité de vie** relativement au six derniers mois. Afin de vous aider à répondre nous vous donnons les définitions d'un niveau de qualité de vie inférieure et d'un niveau de qualité de vie supérieure.



#### QUALITÉ DE VIE INFÉRIEURE

Une qualité de vie inférieure désigne un sujet entièrement dépendant d'autrui au niveau physique, sérieusement perturbé psychologiquement, non conscient de son environnement et dans une situation désespérée.

#### QUALITÉ DE VIE SUPÉRIEURE

Une qualité de vie supérieure désigne un sujet physiquement et mentalement indépendant, responsable, apte à jouir de la vie selon ses limites, pouvant communiquer aisément avec autrui et démontrant une attitude positive mais réaliste.

QUALITÉ  
INFÉRIEURE

QUALITÉ  
SUPÉRIEURE

(S.V.P. marquez un X à l'intérieur de la barre)

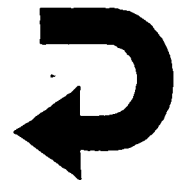


**LA MOITIÉ DU QUESTIONNAIRE EST  
MAINTENANT COMPLÉTÉE.**

**SI VOUS LE DÉSIREZ, PRENEZ QUELQUES  
INSTANTS POUR VOUS REPOSER AVANT DE  
CONTINUER LA DEUXIÈME PARTIE DE CE  
QUESTIONNAIRE.**



**SI VOUS VOUS SENTEZ PRÊT À CONTINUER  
TOURNEZ LA PAGE**



## SECTION III

Cette section vous demande des informations sur ce que vous avez fait pour contrôler votre diabète **AU COURS DES SIX DERNIERS MOIS.**

Lisez attentivement chaque question avant d'y répondre.

Pour certaines questions vous devez encerclez le chiffre correspondant à la réponse tandis que pour d'autres questions vous devez inscrire la réponse dans l'espace prévu.

### Qu'avez-vous fait pour contrôler votre diabète au cours des six derniers mois?

- 1- Au cours des 6 derniers mois, combien de fois environ avez-vous consulté un médecin au sujet de votre diabète?

\_\_\_\_\_ FOIS

- 2- Avez-vous déjà consulté une diététiste pour votre diabète?

1- OUI

2- NON, alors allez à la question 3

- 2a Si OUI, combien de fois dans les six derniers mois l'avez-vous consultée?

\_\_\_\_\_ FOIS

- 2b Si OUI, à quand environ remonte votre dernière rencontre?

date : \_\_\_\_\_

- 3- Au cours des 6 derniers mois, avez-vous été hospitalisé(e) pour un problème de santé en rapport avec votre diabète?

1- OUI

2- NON, alors allez à la question 4

- 3a Si OUI, combien de jour(s) avez-vous passé à l'hôpital?

\_\_\_\_\_ JOUR(S)

- 4- Au cours des 6 derniers mois, avez-vous fait de l'exercice (ex: marche, natation...)?

1- Jamais, alors allez à la question 5

2- À l'occasion

3- Régulièrement, une fois/semaine

4- Régulièrement, plus qu'une fois/semaine

- 4a Si vous faites de l'exercice, à chaque fois combien de temps avez-vous consacré à cet exercice?

1- Plus d'une heure

2- De 45 à 60 minutes

3- De 30 à 45 minutes

4- De 15 à 30 minutes

5- Moins de 15 minutes

- 4b Si vous faites de l'exercice, lors d'un exercice intense ou assez long avez-vous pris des suppléments de glucides (sucres tels: fruits, pain...) en prévision de cette activité physique?

1- Jamais

2- Rarement

3- Quelquefois

4- Souvent

5- Tout le temps

6- Ne s'applique pas

- 4c Comparativement à il y a 6 mois, diriez-vous que la quantité et/ou la fréquence de vos exercices...

1- a augmenté

2- est resté stable

3- a diminué

**Qu'avez-vous fait pour contrôler votre diabète au cours des six derniers mois.**

**5- Fumez-vous?**

- 1- OUI
- 2- NON, alors allez à la question 5d

**5a Si vous fumez, que fumez-vous?**

- 1- cigarettes
- 2- pipe
- 3- cigare
- 4- prise et/ou chique du tabac

**5b Si vous fumez, combien de cigarettes (cigares, pipes) fumez-vous?**

\_\_\_\_\_ /jour ou \_\_\_\_\_ /semaine ou \_\_\_\_\_ /mois

**5c Si vous fumez, comparativement à il y a 6 mois, diriez-vous....**

- 1- que vous fumez plus
- 2- que vous fumez de la même façon
- 3- que vous fumez moins

**Allez à la question 6**

**5d Si vous ne fumez pas, avez-vous cessé de fumer durant les 6 derniers mois?**

- 1- oui
- 2- non

**6- Au cours des 6 derniers mois, avez-vous pris une consommation de bière, de vin, de liqueur forte ou d'une autre boisson alcoolisée?**

- 1- Jamais, alors allez à la question 6c
- 2- À l'occasion
- 3- Quelques fois par mois
- 4- Quelques fois par semaine
- 5- Tous les jours

**6a Lorsque vous consommez, combien de consommation prenez-vous à chaque fois?**

\_\_\_\_\_ consommation(s)

**6b Lorsque vous consommez, que buvez-vous habituellement?**

- 1- Bière
- 2- Vin
- 3- Liqueur forte ou mélange
- 4- Digestif/apéritif
- 5- Autre, spécifiez: \_\_\_\_\_

**6c Comparativement à il y a six mois, diriez-vous que votre consommation de boisson alcoolisée...**

- 1- a augmenté
- 2- est resté la même
- 3- a diminué

**7- Quel est votre poids actuellement?**

\_\_\_\_\_ lbs ou \_\_\_\_\_ kg

**8- Quelle est votre taille?**

\_\_\_\_\_ pieds ou \_\_\_\_\_ mètres

**9- Avez-vous perdu du poids au cours des 6 derniers mois?**

- 1- OUI
- 2- NON

**9a Si OUI, combien?**

\_\_\_\_\_ lbs ou \_\_\_\_\_ kg

**9b Si OUI, en combien de temps?**

\_\_\_\_\_ mois

**10 Avez-vous pris du poids au cours des 6 derniers mois?**

- 1- OUI
- 2- NON



**Où'avez-vous fait pour contrôler votre diabète au cours des six derniers mois?**

**10a Si OUI, combien?**

\_\_\_\_\_ lbs ou \_\_\_\_\_ kg

**10b SI OUI, en combien de temps**

\_\_\_\_\_ mois

**11- Au cours des 6 derniers mois avez-vous eu une diète calculée et adaptée à vos besoins personnels?**

- 1- OUI
- 2- NON

**SI NON, alors passez à la question 12**

**11a Si vous AVEZ une diète calculée et adaptée à vos besoins personnels, quel est le nombre de calories?**

\_\_\_\_\_ CALORIES

**11b Si vous AVEZ une diète calculée et adaptée à vos besoins personnels, quel est le nombre de repas et de collations par jour?**

\_\_\_\_\_ REPAS/JOUR  
\_\_\_\_\_ COLLATION(S)/JOUR

**11c Si vous AVEZ une diète calculée et adaptée à vos besoins personnels, prenez-vous le nombre de repas recommandé par jour?**

- 1- Jamais
- 2- À l'occasion
- 3- La plupart du temps
- 4- Tout le temps

**11d Si vous AVEZ une diète calculée et adaptée à vos besoins personnels, prenez-vous vos repas à des heures régulières?**

- 1- Jamais
- 2- À l'occasion
- 3- La plupart du temps
- 4- Tout le temps

**11e Si vous AVEZ une diète calculée et adaptée à vos besoins personnels, prenez-vous le nombre de collation(s) recommandée(s)?**

- 1- Jamais
- 2- À l'occasion
- 3- La plupart du temps
- 4- Tout le temps

**ALLEZ MAINTENANT À LA QUESTION 13**

**12 Si vous N'AVEZ PAS de diète calculée et adaptée à vos besoins personnels, combien de repas prenez-vous par jour la plupart du temps?**

\_\_\_\_\_ repas/jour

**12a Si vous N'AVEZ PAS de diète calculée et adaptée à vos besoins personnels, prenez-vous vos repas à des heures régulières?**

- 1- Jamais
- 2- À l'occasion
- 3- La plupart du temps
- 4- Tout le temps

**12b Si vous N'AVEZ PAS de diète calculée et adaptée à vos besoins personnels, combien de collation(s) par jour prenez-vous la plupart du temps?**

\_\_\_\_\_ collation(s)/jour

**13- Au cours des 6 derniers mois, avez-vous fait des excès alimentaires pouvant influencer le contrôle de votre diabète?**

- 1- Jamais, alors allez à la question 13d
- 2- À l'occasion
- 3- Souvent
- 4- Très souvent





**Qu'avez-vous fait pour contrôler votre diabète au cours des six derniers mois?**

**13a** Après ces excès alimentaires, avez-vous évalué l'influence de ce surplus sur votre glycémie?

- 1- Jamais
- 2- Quelquefois
- 3- La plupart du temps
- 4- Tout le temps

**13b** À la suite de ces excès alimentaires, avez-vous modifié votre diète en éliminant votre collation ou en diminuant les aliments du repas suivant?

- 1- Jamais
- 2- Quelquefois
- 3- La plupart du temps
- 4- Tout le temps

**13c** Après ces excès alimentaires, avez-vous ajusté votre dose d'insuline à ce surplus?

- 1- Jamais
- 2- Quelquefois
- 3- La plupart du temps
- 4- Tout le temps
- 5- Ne s'applique pas

**13d** Au cours des 6 derniers mois, combien de fois avez-vous consommé des aliments contenant des sucres concentrés (miel, bonbons, chocolat...)?

- 1- Jamais
- 2- Quelquefois
- 3- Souvent
- 4- Très souvent

**13e** Comparativement à il y a six mois, diriez-vous que vous vous alimentez...

- 1- mieux qu'avant
- 2- de la même façon qu'avant
- 3- moins bien qu'avant

**15-** Au cours des 6 derniers mois, avez-vous effectué des analyses de votre taux de sucre sanguin à tous les jours?

- 1- OUI, alors allez à la question 15b
- 2- NON

**15a** Si vous N'AVEZ PAS effectué d'analyses de votre taux de sucre À TOUS LES JOURS, à quelle fréquence environ l'avez vous fait?

- 1- Quatre à six fois par semaine
- 2- Deux à trois fois par semaine
- 3- Une fois par semaine
- 4- Moins d'une fois par semaine
- 5- Jamais, alors allez à la question 16

**15b** Si vous AVEZ effectué des analyses de votre taux de sucre combien de fois par jour l'avez-vous fait?

- 1- une fois par jour
- 2- deux fois par jour
- 3- trois fois par jour
- 4- quatre fois ou plus par jour

**15c** Si vous AVEZ effectué des analyses de votre taux de sucre sanguin au cours des 6 derniers mois, avez-vous inscrit ces résultats d'analyses dans un carnet?

- 1- Jamais
- 2- Quelquefois
- 3- La plupart du temps
- 4- Tout le temps

**15d** Si vous AVEZ effectué des analyses de votre taux de sucre sanguin au cours des 6 derniers mois, qu'avez-vous utilisé pour effectuer ces analyses?

- 1- Un appareil servant à mesurer le taux de sucre dans le sang
- 2- Des bâtonnets réactifs seulement
- 3- Les deux méthodes

**Qu'avez-vous fait pour contrôler votre diabète au cours des six derniers mois?**

**15e** Comparativement à il y a six mois, diriez-vous que la fréquence à laquelle vous effectuez vos analyses de taux de sucre sanguin...

- 1- a augmenté
- 2- est resté la même
- 3- a diminué

**16-** Au cours des 6 derniers mois, vous est-il arrivé de retarder un repas plus d'une heure?

- 1- OUI
- 2- NON, allez à la question 17

**16a** Si OUI, avez-vous pris une collation en attendant ce repas?

- 1- OUI
- 2- NON

**17** Lorsque vous êtes malade et que vous ne pouvez pas manger, prenez-vous votre insuline ou vos comprimés pour le diabète?

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps
- 5- Tout le temps
- 6- Ne s'applique pas

**17c** Lorsque vous êtes malade, vérifiez-vous votre glycémie avant chaque repas et à l'heure du coucher?

- 1- Jamais, alors allez à la question 18
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps
- 5- Tout le temps
- 6- Ne s'applique pas

**17d** Si vous êtes malade et que vous vérifiez votre glycémie, mesurez-vous les corps cétoniques (l'acétone) dans les urines si votre glycémie dépasse 20 mmol/l ou 360 mg/l?

- 1- OUI
- 2- NON, alors allez à la question 18
- 3- ne s'applique pas

**17e** SI OUI, consultez-vous le médecin si vous observez la présence d'acétone modérée ou sévère?

- 1- OUI
- 2- NON

**18** Au cours des six derniers mois, avez-vous pris soins de vérifier l'état de vos pieds?

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- Souvent
- 5- Très souvent

**18a** Au cours des 6 derniers mois, avez-vous généralement pris des précautions particulières pour les soins d'hygiène des pieds (ex: lavage des pieds à l'eau tiède, hydratation avec une crème, pierre ponce, etc)?

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- Souvent
- 5- Très souvent

**18b** Au cours des 6 derniers mois, avez-vous généralement pris des précautions pour éviter des blessures aux pieds (ex: porter des chaussures fermées, éviter les élastiques trop serrés aux jambes, etc...)

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps
- 5- Tout le temps

**Qu'avez-vous fait pour contrôler votre diabète au cours des six derniers mois?**

**19- Quel est présentement le traitement de votre diabète?**

- 1- Diète seulement, allez à la question 22
- 2- Médication orale (comprimés), allez à la question 21
- 3- Insuline seulement
- 4- Insuline et médication orale (comprimés)

**20- Quel(s) type(s) d'insuline prenez-vous? Encerclez une ou plusieurs réponses selon le cas.**

- 1- insuline à action rapide (R ou Toronto)
- 2- insuline à action intermédiaire (NPH,
- 3- insuline à action prolongée (Ultralente)
- 4- insuline pré-mélangée (mixte 30/70)
- 5- autre, spécifiez : \_\_\_\_\_

Le  
nte  
,N)

**20a Combien de fois par jour prenez-vous votre insuline?**

- 1- une fois par jour
- 2- deux fois par jour
- 3- trois fois par jour
- 4- quatre fois par jour

**20b Au cours des 6 derniers mois avez-vous pris votre insuline à tous les jours suivant les recommandations de votre médecin?**

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps
- 5- Tout le temps, alors allez à la question 20d

**20c Lorsque vous n'avez pas pris votre insuline suivant les recommandations, pour quelle(s) raison(s) ne l'avez-vous pas prise?**

- 1- Maladie
  - 2- Oubli
  - 3- Hypoglycémie(s)
  - 4- Refus
  - 5- Autres
- (précisez): \_\_\_\_\_

**20d Au cours des 6 derniers mois, avez-vous ajusté vous-même votre insuline selon votre diète, vos activités ou les résultats des analyses de votre taux de sucre sanguin?**

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps

**20e À quelle fréquence variez-vous vos sites d'injection pour votre insuline?**

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps
- 5- Tout le temps

**Si vous ne prenez pas de médication orale (comprimés), allez à la question 22**

**21- Quel type de médication orale prenez-vous pour votre diabète? Si vous prenez plus d'un type de médicament, encerclez tous les chiffres correspondants.**

**INDIQUEZ POUR CHACUN LA DOSE QUE VOUS PRENEZ PAR JOUR? (co=comprimés)**

- 1- Diabéta (glyburide): \_\_\_\_ co à \_\_\_\_ mg/jour
- 2- Glucophage (metformine): \_\_\_\_ co/jour
- 3- Diamicron (gliclazide): \_\_\_\_ co/jour
- 4- Diabénèse (chlorpropamide): \_\_\_\_ co/jour
- 5- Autre, spécifiez : \_\_\_\_\_



**Qu'avez-vous fait pour contrôler votre diabète au cours des six derniers mois?**

**21a** Au cours des 6 derniers mois avez-vous pris votre médication orale à tous les jours suivant les recommandations de votre médecin?

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps
- 5- Tous le temps, allez à la question 22

**21b** Lorsque vous n'avez pas pris votre médication orale suivant les recommandations, pour quelle(s) raison(s) ne l'avez-vous pas prise?

- 1- Maladie
- 2- Oubli
- 3- Hypoglycémie
- 4- Refus
- 5- Autre, précisez : \_\_\_\_\_

**22** Comparativement à il y a six mois, diriez-vous que le contrôle de votre taux de sucre sanguin en général...

- 1- s'est amélioré
- 2- est resté stable
- 3- s'est détérioré

**23-** À quelle fréquence avez-vous en votre possession une identification à l'effet que vous êtes diabétique (bracelet, bijou...)?

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps
- 5- Tout le temps

**24-** À quelle fréquence gardez-vous du sucre d'action rapide à votre portée? (ex: bonbons clairs, pastille de glucose: Dextrosol, etc)

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps
- 5- Tout le temps

**25-** À quelle fréquence mangez-vous des glucides (jus d'orange, miel...) aussitôt que vous ressentez des symptômes d'hypoglycémies (ex: tremblements, sueur froide...)?

- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- La plupart du temps
- 5- Tout le temps
- 6- Ne s'applique pas

**26** Comparativement à il y six mois, diriez-vous que votre état de santé en général...

- 1- s'est amélioré
- 2- est resté stable
- 3- s'est détérioré

**27** À quelle fréquence vous sentez-vous capable de suivre les recommandations médicales concernant votre diabète?

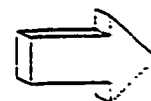
- 1- Jamais
- 2- Rarement
- 3- Quelquefois
- 4- Souvent
- 5- Tout le temps

**28** Dans LA PRISE EN CHARGE DE VOS SOINS, comparativement à il y a six mois, diriez-vous que vous êtes...

- 1- plus autonome
- 2- aussi autonome
- 3- moins autonome

**30** Comparativement à il y six mois, diriez-vous que vos connaissances sur le diabète...

- 1- se sont améliorées
- 2- sont restés stables
- 3- se sont détériorées



## SECTION IV

Cette section vous demande des informations sur ce que vous connaissez du diabète.

Il y a 22 questions avec chacune plusieurs réponses possibles.

Pour les questions 1 à 22 une seule réponse est correcte.

Si vous connaissez la réponse exacte encerclez la lettre correspondante.

Si vous ne connaissez pas la réponse, encerclez la dernière proposition "je ne sais pas".

### ENCERCLEZ LA LETTRE CORRESPONDANTE À LA RÉPONSE QUE VOUS CROYEZ EXACTE.

1- Dans le diabète non-contrôlé, le sucre sanguin est:

- A- normal
- B- augmenté
- C- diminué
- D- je ne sais pas

2- Laquelle des affirmations suivantes est vraie:

- A- Ce n'est pas grave si votre diabète n'est pas complètement contrôlé, tant que vous n'êtes pas dans le coma
- B- C'est mieux d'avoir un taux de sucre élevé dans le sang pour éviter les hypoglycémies
- C- Un mauvais contrôle diabétique peut mener à un plus grand risque de complications plus tard
- D- Je ne sais pas

3- Le taux normal de sucre dans le sang (glycémie) se situe entre:

- A- 4-7 mmol/l ou 72-126 mg/l
- B- 7-15 mmol/l ou 126-270 mg/l
- C- 2-10 mmol/l ou 36-180 mg/l
- D- je ne sais pas

4- Le riz est principalement :

- A- des protéines
- B- des glucides (des sucres)
- C- des gras
- D- des minéraux et des vitamines
- E- je ne sais pas

5- Quand un diabétique devient malade et incapable de manger la diète prescrite :

- A- Il doit immédiatement arrêter de prendre son insuline ou ses comprimés pour le diabète
- B- Il doit continuer à prendre son insuline ou ses comprimés pour le diabète
- C- Il doit adapter sa dose d'insuline ou de comprimés à sa glycémie et boire régulièrement des liquides sucrés en petite quantité.
- D- Je ne sais pas

6- Si vous sentez le début d'une réaction d'hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) vous devriez:

- A- Prendre immédiatement de l'insuline ou des comprimés
- B- Vous allongez immédiatement et vous reposer
- C- Boire ou manger immédiatement quelque chose de sucré
- D- Je ne sais pas



**ENCERCLEZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT À LA RÉPONSE QUE VOUS CROYEZ EXACTE.**

7- Laquelle des complications possibles suivantes n'est pas associée habituellement au diabète ?

- A- des changements dans la vision
- B- des changements dans les reins
- C- des changements dans les poumons
- D- je ne sais pas

8- Les personnes diabétiques doivent prendre bien soin de leurs pieds parce que :

- A- après une longue période de temps, injecter de l'insuline dans les cuisses peut causer l'enflure des pieds
- B- les pieds plats sont souvent associés au diabète
- C- les diabétiques plus âgés peuvent avoir une mauvaise circulation sanguine au niveau des pieds
- D- je ne sais pas

9- La présence des corps cétoniques (acétone) dans les urines est:

- A- un bon signe
- B- un mauvais signe
- C- habituelle dans le diabète
- D- je ne sais pas

10- Quand un diabétique entreprend un exercice exigeant inhabituel, il doit prendre

- A- plus d'insuline ou de comprimés pour le diabète avant l'exercice
- B- prendre un extra de glucides (sucres) juste avant
- C- prendre moins de nourriture juste avant
- D- je ne sais pas

11- Une hypoglycémie est causée par :

- A- trop d'insuline
- B- trop peu d'insuline
- C- trop peu d'exercice
- D- je ne sais pas

12- Lequel des aliments suivants pouvez-vous manger tant que vous désirez sans affecter votre glycémie (sucre dans le sang)

- A- pomme
- B- céleri
- C- viande
- D- miel
- E- je ne sais pas

13- Lequel des symptômes suivants n'est pas associé habituellement à une réaction hypoglycémique?

- A- faiblesse
- B- faim
- C- douleur thoracique (poitrine)
- D- je ne sais pas

14- Vous devez éviter de prendre trop de poids si vous êtes diabétique, parce que:

- A- l'insuline peut être nuisible chez les personnes qui ont un surplus de poids
- B- un surplus de poids aggrave le diabète
- C- les attaques hypoglycémiques peuvent arriver plus fréquemment chez les gens qui ont un surplus de poids
- D- je ne sais pas

15- Les diabétiques devraient:

- A- avoir leur nourriture cuisinée séparément de celle du reste de la famille
- B- manger les même aliments au même moment chaque jour
- C- varier leur diète en substituant différents aliments selon la liste des échanges
- D- je ne sais pas



**ENCERCLEZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT À LA RÉPONSE QUE VOUS CROYEZ EXACTE.**

16- L'insuline amène le sucre sanguin à :

- A- diminuer
- B- augmenter
- C- ni A ni B submentionnés
- D- je ne sais pas

17- Lorsque vous consommez de l'alcool en soirée et que votre glycémie est normale au coucher, vous devez:

- A- prendre votre collation habituelle, car l'alcool n'a pas d'effet sur la glycémie
- B- éliminer votre collation du soir car l'alcool a parfois des effets prolongés et peut faire augmenter la glycémie pendant la nuit
- C- augmenter votre collation du soir, car l'alcool a parfois des effets prolongés et une réaction d'hypoglycémie pourrait survenir pendant la nuit
- D- je ne sais pas

18- Une hypoglycémie peut arriver si :

- A- le sucre dans le sang monte trop haut
- B- vous sautez votre dose normale d'insuline ou de comprimés
- C- vous sautez votre repas normal
- D- la glycémie dépasse 10 mmol/l ou 180 mg/l
- E- je ne sais pas

19- Une des substitutions alimentaires suivantes est incorrecte, laquelle :

- A- une portion de pain ( 1oz ) = 4 biscuits sodas
- B- Un oeuf = une petite côtelette d'agneau ou de porc
- C- 5 oz de lait = 5 oz de jus d'orange
- D- 1 fruit = 4 onces(125 ml) de jus de fruits
- E- je ne sais pas

20- Un diabétique sous insuline qui devient malade, a souvent besoin de:

- A- plus d'insuline
- B- moins d'insuline
- C- pas d'insuline
- D- je ne sais pas

21- La clé du contrôle du diabète est : (encerclez une seule réponse)

- A- L'équilibre entre les quantités régulières d'insuline/comprimés, de nourriture et d'exercice
- B- Le maintien d'un haut niveau de sucre sanguin de façon à prévenir les hypoglycémies
- C- Une diète riche en protéines et en fibres
- D- je ne sais pas

22- Si je n'ai pas le goût de l'oeuf permis pour mon déjeuner dans ma diète, je peux :

- A- avoir une rôtie de plus
- B- avoir une once de fromage à la place
- C- oublier ça
- D- je ne sais pas



## SECTION V

Cette dernière section vous demande quelques informations supplémentaires nous permettant de mieux vous connaître.

Notez que ce questionnaire sera traité de façon anonyme et confidentielle.

### DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

**1- Sexe**

- 1- Masculin
- 2- Féminin

**2- Âge**

\_\_\_\_\_ ans

**3- Nationalité**

- 1- Canadienne
- 2- Autre, précisez \_\_\_\_\_

**4- État matrimonial:**

- 1- Marié(e) (ou conjoint de fait)
- 2- Divorcé(e) ou séparé(e)
- 3- Veuf(ve)
- 4- Célibataire

**5- Avec qui demeurez-vous?**

- 1- Seul(e)
- 2- Conjoint(e)
- 3- Enfant(s)
- 4- Résidence pour personnes âgées
- 5- Autre(s), précisez \_\_\_\_\_

**6- Quel est votre revenu familial approximatif?**

- 1- inférieur à 15 000 \$
- 2- 15 000 - 25 000 \$
- 3- 25 000 - 35 000 \$
- 4- supérieur à 35 000\$
- 5- ne sait pas

**7- Quel est votre niveau de scolarité?**

- 1- aucun
- 2- entre 1 et 7 années
- 3- entre 8 et 12 années
- 4- cours spécialisé ou métier
- 5- collégial
- 6- universitaire
- 7- autre, précifiez \_\_\_\_\_

**8- Quelle est votre occupation principale?**

- 1- emploi à temps plein
- 2- emploi à temps partiel
- 3- chômage
- 4- retraité(e)
- 5- invalide, malade, accidenté
- 6- à la maison
- 7- autre, précifiez \_\_\_\_\_

**9- Depuis combien d'années êtes-vous atteint de diabète?**

\_\_\_\_\_ ans

**10- Avez-vous déjà participé à un programme d'éducation structuré pour le diabète?**

- 1- OUI
- 2- NON

**10a Si OUI, il y a combien de temps?**

\_\_\_\_\_ mois ou \_\_\_\_\_ année(s)

**10b Si OUI, combien de jour(s) a duré cette formation?**

\_\_\_\_\_ jour(s)

**IL NE RESTE QUE QUATRE QUESTIONS À LA PAGE SUIVANTE P 25**



## **DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES**

**11- Au cours des 6 derniers mois, avez-vous regardé une émission de télévision et/ou visionné une cassette vidéo donnant de l'information sur le diabète?**

- 1- jamais
- 2- à l'occasion
- 3- souvent
- 4- très souvent

**12- Au cours des six derniers mois, avez-vous lu un livre et/ou une revue donnant de l'information sur le diabète?**

- 1- jamais
- 2- à l'occasion
- 3- souvent
- 4- très souvent

**13- Au cours des six derniers mois, avez-vous assisté à une conférence donnant de l'information sur le diabète?**

- 1- jamais
- 2- à l'occasion
- 3- souvent
- 4- très souvent

**14- Désirez-vous recevoir les résultats de cette étude lorsqu'elle sera terminée?**

- 1- OUI
- 2- NON



**C'EST**

**MAINTENANT**

**TERMINÉ !**

**NOUS VOUS REMERCIONS ENCORE UNE FOIS  
D'AVOIR BIEN VOULU RÉPONDRE À CE  
QUESTIONNAIRE ET NOUS VOUS RAPPELONS QUE  
TOUTE L'INFORMATION SERA TRAITÉE DE FAÇON  
ANONYME ET CONFIDENTIELLE.**

**SI VOUS AVEZ DES COMMENTAIRES OU DES  
SUGGESTIONS CONCERNANT CE QUESTIONNAIRE  
VEUILLEZ LES INDIQUER CI-DESSOUS:**

**COMMENTAIRES:** \_\_\_\_\_

---

---

---

---

## **Annexe J**

### **Calcul de la taille d'échantillon**

### Calcul de la taille d'échantillon

Le calcul de la taille d'échantillon s'est effectué à l'aide de la formule pour un devis à mesures répétées.<sup>1</sup> La variable de la qualité de vie a été utilisée car parmi les variables dépendantes, il a été déterminé que la qualité de vie était celle où l'on observerait le plus petit changement. Une grandeur d'effet (effect size) de 0,50, qui est considérée comme modérée, a été utilisée.<sup>2</sup> Le coefficient de corrélation intra-classe de 0,70 a été retenu de l'étude de validation test-retest du questionnaire de qualité de vie.<sup>3</sup> Une erreur de type 1 de 0,05 et une puissance de 80% ont été choisies comme paramètres dans la formule.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (1 - r^2)}{ES^2} \quad n = \frac{2(1,96 + 0,842)^2 (1 - 0,70^2)}{0,50^2} = 32 \text{ sujets par groupe}$$

64 sujets étaient donc nécessaires afin de pouvoir observer le changement attendu de qualité de vie. Un taux d'abandon de 25% a été ajouté :  $64 \times 0,25 = 16$  pour obtenir un échantillon final de  $64 + 16 = 80$  sujets.

<sup>1</sup>Overall JE, Doyle SR. Estimating sample sizes for repeated measurement designs. *Controlled Clinical Trials*, 1994;15:100-123.

<sup>2</sup>Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York : Academic Press, 1977.

<sup>3</sup>Dubuc N. Évaluation de l'utilité d'une unité d'enseignement et de traitement pour diabétiques en regard de la qualité de vie des diabétiques de type II. Université de Sherbrooke, mémoire de maîtrise, 1994, 167 pages.

## **Annexe K**

**Plus petits changements détectables avec**  
**une taille d'échantillon de 32 sujets**  
**par groupe**

**Plus petits changements détectables avec une taille**  
**d'échantillon de 32 sujets par groupe**

Les écarts-types ont été calculés à partir d'un échantillon de 211 patients qui ont participé à une session d'enseignement à l'Unité d'enseignement et de traitement du CHUS – Hôpital Fleurimont de janvier 1995 à juin 1998 et qui avaient  $\geq 8,0\%$ . Un coefficient de corrélation intra-classe de 0,70, une erreur de type 1 de 0,05 et une puissance de 80% ont été choisis comme paramètres dans la formule.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (1 - r^2) \sigma^2}{\delta^2}$$

<b>Variable</b>	<b>Écart-type</b>	<b>Plus petit changement observable</b>
HbA <sub>1c</sub> (%)	1,63	0,87
Cholestérol total (mmol/L)	1,09	0,54
LDL cholestérol (mmol/L)	2,15	1,07
HDL cholestérol (mmol/L)	0,68	0,34
Triglycérides (mmol/L)	0,91	0,45